

19.10.99

## 日本国特許庁

PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT

REC'D 03 DEC 1999

WIPO PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて  
いる事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed  
with this Office.

出願年月日

Date of Application:

1998年10月20日

出願番号

Application Number:

平成10年特許願第298940号

出願人

Applicant(s):

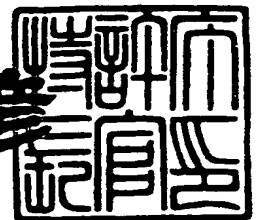
武田薬品工業株式会社

PRIORITY  
DOCUMENTSUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

1999年11月19日

特許庁長官  
Commissioner,  
Patent Office

近藤隆彦



出証番号 出証特平11-3079399

【書類名】 特許願

【整理番号】 A98200

【提出日】 平成10年10月20日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 C07C 15/12

【発明の名称】 芳香族アミン誘導体、その製造法及び剤

【請求項の数】 7

【発明者】

【住所又は居所】 奈良県奈良市あやめ池南1丁目7番10-509号

【氏名】 大井 悟

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市大字谷田部1077番地の50

【氏名】 鈴木 伸宏

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府高槻市上土室1丁目10番5-307号

【氏名】 麻生 和義

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府高槻市名神町17-17 スクウェアサークル2  
02号

【氏名】 阪野 義広

【特許出願人】

【識別番号】 000002934

【氏名又は名称】 武田薬品工業株式会社

【代表者】 武田 國男

【代理人】

【識別番号】 100073955

【弁理士】

【氏名又は名称】 朝日奈 忠夫

【選任した代理人】

【識別番号】 100110456

【弁理士】

【氏名又は名称】 内山 務

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 005142

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9000053

【包括委任状番号】 9721047

【プルーフの要否】 要

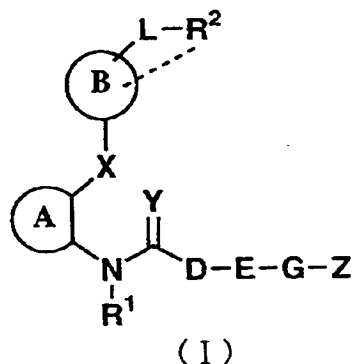
【書類名】 明細書

【発明の名称】 芳香族アミン誘導体、その製造法及び剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式

【化 1】



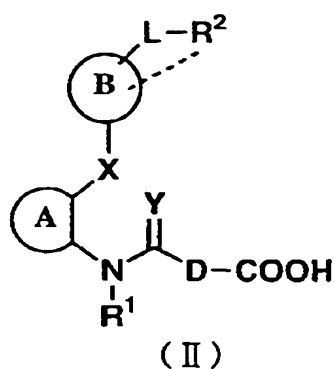
[式中、A環は置換基を有していてもよい芳香環を、B環は置換基を有していてもよい環状炭化水素を、Zは水素原子または置換基を有していてもよい環状基を、 $R^1$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基またはアシル基を、 $R^2$ は置換されていてもよいアミノ基を、Dは結合手または2価の基を、Eは結合手、 $-CO-$ 、 $-CON(R^a)-$ 、 $-COO-$ 、 $-N(R^a)CON(R^b)-$ 、 $-N(R^a)COO-$ 、 $-N(R^a)SO_2-$ 、 $-N(R^a)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ または $-SO_2-(R^a)$ 、 $R^b$ は独立して水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す)を、Gは結合手または2価の基を、Lは結合手または2価の基を、Xは酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子、置換基を有していてもよい窒素原子または置換基を有していてもよい2価の炭化水素基を、Yは2個の水素原子、酸素原子または硫黄原子をそれぞれ示し、……は $R^2$ とB環上の原子とで環を形成していてもよいことを示す。]で表される化合物またはその塩。

【請求項 2】 Gが置換基を有していてもよい2価の炭化水素基を示し、かつB環が $R^2$ と含窒素複素環を形成しない請求項 1 記載の化合物またはその塩。

【請求項 3】 Eが $-CON(R^a)-$ を、Gが置換基を有していてもよい2価の炭化水素基を、Yは2個の水素原子を、 $R^1$ はアシル基をそれぞれ示し、かつB環が $R^2$ と含窒素複素環を形成しない請求項 1 記載の化合物またはその塩。

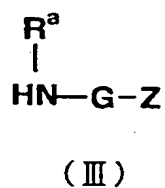
【請求項 4】 一般式

【化 2】



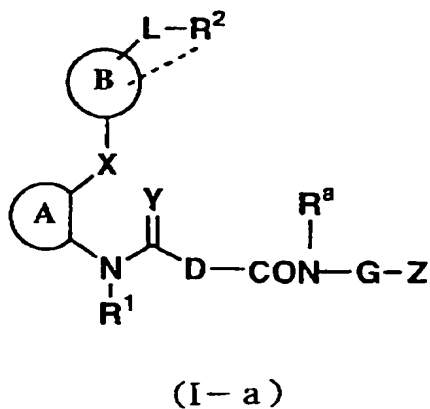
【式中の記号は請求項 1 記載と同意義を示す。】で表される化合物またはその塩と一般式

【化 3】



【式中の記号は請求項 1 記載と同意義を示す。】で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする一般式

【化 4】



【式中の記号は請求項 1 記載と同意義を示す。】で表される化合物またはその塩の製造法。

【請求項5】請求項1記載の化合物を含有することを特徴とする医薬。

【請求項6】ソマトスタチン受容体作動薬である請求項5記載の医薬。

【請求項7】糖尿病、肥満、糖尿病合併症または難治性下痢の予防または治療剤である請求項5記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、ソマトスタチン受容体作動作用を有する新規な芳香族アミン誘導体、その製造法及びそれを含有することを特徴とする医薬に関する。

【0002】

【従来の技術】

ソマトスタチンは、ヒツジ視床下部組織から成長ホルモン分泌抑制作用を有する14個のアミノ酸からなるペプチド（SST-14）として単離された。現在では28個のアミノ酸からなるソマトスタチン（SST-28）も単離同定されている。このソマトスタチンは、単に視床下部だけでなく、例えば大脳、大脳辺縁系、脊髄、迷走神経、自律神経節、消化管粘膜、膵臓ランゲルハンス氏島等に広汎に分布する脳・腸管ペプチドであり、例えば成長ホルモン、甲状腺刺激ホルモン、ガストリン、インシュリン、グルカゴン等の下垂体・消化管ホルモンの分泌を抑制する。また、胃酸分泌、膵臓の外分泌、消化管の運動・血流も抑制する。

ソマトスタチンの受容体としては、現在までに1型ないし5型（SSTR1、SSTR2、SSTR3、SSTR4、SSTR5）が知られており、これらは中枢及び末梢の各部位において、それぞれ異なった発現を示すことが認められている。

〔1. ライフサイエンス (Life Sciences)、第57巻、13号、1249頁  
(1995年)

2. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, Vol.80, No.6  
pp.1789-1793

3. The New England Journal of Medicine, Jan.25, 1996

4. Eur J Clin Pharmacol, 1996, 51, 139-144

5. Exp. Opin. Ther. Patents(1998)8(7):855-870]

現在、臨床的には、特定のホルモン分泌を抑制するペプチド性のソマトスタチン類似体が開発されている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

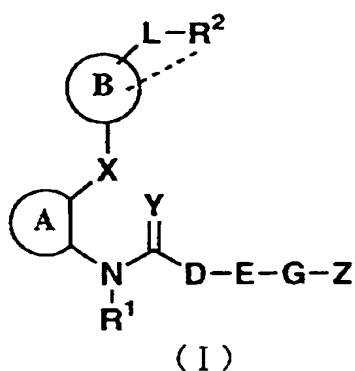
現在、ソマトスタチン受容体作動薬として開発されている化合物は、ペプチド性化合物であって、作用時間、投与方法、特異性、副作用等の点で問題が多い。これらの問題点を解決する意味において、非ペプチド性の化合物で、かつ優れたソマトスタチン受容体作動作用を有する化合物を創製、開発することの意義は非常に大きい。

【0004】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、前記事情に鑑み、種々検討した結果、下記一般式(I)において、環状炭化水素Bに直接または2価の基を介してアミノ基が結合していることに化学構造上の特徴を有する一般式(I)：

【化5】



[式中、A環は置換基を有していてもよい芳香環を、B環は置換基を有していてもよい環状炭化水素を、Zは水素原子または置換基を有していてもよい環状基を、 $R^1$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基またはアシル基を、 $R^2$ は置換されていてもよいアミノ基を、Dは結合手または2価の基を、Eは結合手、 $-CO-$ 、 $-CON(R^a)-$ 、 $-COO-$ 、 $-N(R^a)CON(R^b)-$ 、 $-N(R^a)COO-$ 、 $-N(R^a)SO_2-$ 、 $-N(R^a)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ または $-SO_2-(R^a)$ 、 $R^b$ は独立して水

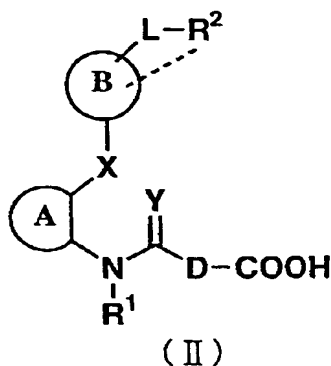
素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す)を、Gは結合手または2価の基を、Lは結合手または2価の基を、Xは酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子、置換基を有していてもよい窒素原子または置換基を有していてもよい2価の炭化水素基を、Yは2個の水素原子、酸素原子または硫黄原子をそれぞれ示し、……は $R^2$ とB環上の原子とで環を形成していてもよいことを示す。]で表される化合物またはその塩を初めて合成し、この化合物がその特異な化学構造に基づいて、優れたソマトスタチン受容体作動作用を有し、かつ低毒性であるなどの、医薬品として優れた性質を有していることを見出し、これらに基づいて本発明を完成するに至った。

【0005】

すなわち、本発明は

- (1) 前記化合物 (I) またはその塩、
- (2) Gが置換基を有していてもよい2価の炭化水素基を示し、かつB環が $R^2$ と含窒素複素環を形成しない前記 (1) 記載の化合物またはその塩、
- (3) Eが $-\text{CON}(R^a)-$ 、Gが置換基を有していてもよい2価の炭化水素基、Yは2個の水素原子、 $R^1$ はアシル基を示し、かつB環が $R^2$ と含窒素複素環を形成しない前記 (1) 記載の化合物またはその塩、
- (4) 一般式

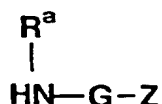
【化6】



〔式中の記号は前記 (1) 記載と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩と一般式



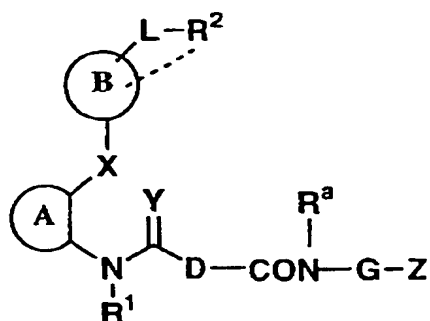
【化 7】



(Ⅲ)

〔式中の記号は前記（1）記載と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする一般式

【化 8】



(I-a)

〔式中の記号は前記（1）記載と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩の製造法、

- （5）前記（1）記載の化合物を含有することを特徴とする医薬、
- （6）ソマトスタチン受容体作動薬である前記（5）記載の医薬、
- （7）糖尿病、肥満、糖尿病合併症または難治性下痢の予防または治療剤である前記（5）記載の医薬等に関する。

【0006】

前記式中、A環は置換基を有していてもよい芳香環を示す。該芳香環としては、4～8員の同素環または複素環が挙げられる。好ましくは5～7員、更に好ましくは5または6員の環状基である。同素環としては芳香族炭化水素が、複素環としては1～4個の窒素原子、硫黄原子を含むものが挙げられ、中でも、複素環としては、1～3個の窒素原子を含むものが好ましい。具体的には、ベンゼン環、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、トリアジン等が用いられる。特に、ベン

ゼン環、ピリジン等が好ましい。

【0007】

A環の芳香環が有していてもよい置換基としては、例えばハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、 $C_{1-6}$ アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、sec-ブチル、t-ブチル、イソプロピル等）、ハロゲノー $C_{1-6}$ アルキル基（例えば、1ないし5個の該「ハロゲン原子」で置換された $C_{1-6}$ アルキル基等；例えばトリフルオロメチル等）、フェニル基、ベンジル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、sec-ブトキシ、t-ブトキシ、イソプロポキシ等）、ハロゲノー $C_{1-6}$ アルコキシ基（例えば、1ないし5個の該「ハロゲン原子」で置換された $C_{1-6}$ アルコキシ基；例えば、トリフルオロメトキシ、クロロプロピルオキシ等）、フェノキシ基、 $C_{7-14}$ アラルキルオキシ基（例えば、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ、フェニルプロピルオキシ等）、ホルミルオキシ基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシ基（例えば、アセチルオキシ等）、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基（例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、t-ブチルチオ、イソプロピルチオ等）、ハロゲノー $C_{1-6}$ アルキルチオ基（例えば、1ないし5個の該「ハロゲン原子」で置換された $C_{1-6}$ アルキルチオ基；例えば、トリフルオロメチルチオ等）、ヒドロキシ基、メルカプト基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、ホルミル基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基（例えば、アセチル、プロピオニル等）、ベンゾイル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル等）、フェノキシカルボニル基、アミノ基、モノ-またはジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等）、ホルミルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ基（例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ等）、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノ-またはジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル基（例えば、N-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N, N-ジメチルカルバモイル、N, N-ジエチルカルバモイル等）、モノ-またはジ- $C_{1-6}$ アルキル-チオカルバモイル基（例えば、N-メチルチオカルバモイル、N-エチルチオカル

バモイル、N, N-ジメチルチオカルバモイル、N, N-ジエチルチオカルバモイル等)、スルホ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル等)、ベンゾイル- $C_{1-6}$ アルコキシ基(例えば、ベンゾイルメチルオキシ等)、ヒドロキシ- $C_{1-6}$ アルコキシ基(例えば、ヒドロキシエチルオキシ等)、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル- $C_{1-6}$ アルコキシ基(例えば、メトキシカルボニルメチルオキシ等)、 $C_{3-14}$ シクロアルキル- $C_{1-6}$ アルコキシ基(例えば、シクロヘキシルメチルオキシ等)、イミダゾール-1-イル- $C_{1-6}$ アルコキシ基(例えば、イミダゾール-1-イルプロピルオキシ等)、 $C_{7-14}$ アラルキルオキシ-カルボニル- $C_{1-6}$ アルコキシ基(例えば、ベンジルオキシカルボニルメチルオキシ等)、ヒドロキシフェニル- $C_{1-6}$ アルコキシ基(例えば、[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピル]オキシ等)、 $C_{7-14}$ アラルキルオキシ-カルボニル基(例えば、ベンジルオキシカルボニル等)、モノまたはジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ- $C_{1-6}$ アルコキシ(例えば、メチルアミノメトキシ、エチルアミノエトキシ、ジメチルアミノメトキシ等)、モノまたはジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ-カルボニルオキシ(例えば、メチルアミノカルボニルオキシ、エチルアミノカルボニルオキシ、ジメチルアミノカルボニルオキシ等)等が挙げられ、特に該「ハロゲン原子」等が汎用される。また、該「芳香環」は、これらの置換基から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい。

A環が6員環の場合、A環における置換基の置換位置としては4位または5位が好ましく、置換基数としては1または2個が好ましい。

#### 【0008】

とりわけ、A環としては置換基を有していてもよいベンゼン環等が好ましく、中でもハロゲン、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ、ハロゲノ- $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{7-14}$ アラルキルオキシ、ベンゾイル- $C_{1-6}$ アルコキシ、ヒドロキシ- $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル- $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{3-14}$ シクロアルキル- $C_{1-6}$ アルコキシ、イミダゾール-1-イル- $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{7-14}$ アラルキルオキシ-カルボニル- $C_{1-6}$ アルコキシまたはヒドロキシフェニル- $C_{1-6}$ アルコキシで置換されていてもよいベンゼン環等がさらに好ましく、ハロゲン

(好ましくは塩素等)、ヒドロキシまたは $C_{1-6}$ アルコキシ(好ましくはメトキシ等)で置換されているベンゼン環または無置換のベンゼン環が最も好ましい。

## 【0009】

前記式中、B環は置換基を有していてもよい環状炭化水素を示す。この環状炭化水素は3～14員のもものが挙げられ、好ましくは5～8員、更に好ましくは5または6員のものである。また、B環としては、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素が好ましく、特に、置換基を有していてもよいベンゼン環が汎用される。B環で表される該「環状炭化水素」としては、例えば3ないし14個の炭素原子から構成される脂環式炭化水素基または6ないし14個の炭素原子から構成される芳香族炭化水素基等が挙げられる。該「脂環式炭化水素基」としては、例えば $C_{3-14}$ シクロアルキル(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等)、 $C_{3-14}$ シクロアルケニル(例えば、シクロペンテニル、シクロヘキセニル等)、 $C_{5-14}$ シクロアルカジエニル(例えば、2,4-シクロペンタジエニル、1,3-シクロヘキサジエニル等)、インダニル等が挙げられる。好ましくは、5～8員の脂環式炭化水素である。該「芳香族炭化水素基」としては、例えば6ないし14個の炭素原子で構成される芳香族炭化水素(例えば、ベンゼン、ナフタレン、アントラセン、フェナントレン等の $C_{6-14}$ アリール)等が挙げられ、好ましくは6～10員の芳香族炭化水素基であり、特にベンゼンが好ましい。

## 【0010】

前記B環の「脂環式炭化水素基」及び「芳香族炭化水素基」が有していてもよい置換基としては、例えばハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、 $C_{1-6}$ アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、sec-ブチル、t-ブチル、イソプロピル等)、ハロゲノ- $C_{1-6}$ アルキル基(例えば、1ないし5個の該「ハロゲン原子」で置換された $C_{1-6}$ アルキル基等；例えばトリフルオロメチル等)、フェニル基、ベンジル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、sec-ブトキシ、t-ブトキシ、イソプロポキシ等)、ハロゲノ- $C_{1-6}$ アルコキシ基(例えば、1ないし5個の該「ハロゲン原子」で置換された $C_{1-6}$ アルコキシ基；トリフルオロメトキシ、ク

ロロプロピルオキシ等)、フェノキシ基、 $C_{7-14}$ アラルキルオキシ基(例えば、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ、フェニルプロピルオキシ等)、ホルミルオキシ基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシ基(例えば、アセチルオキシ等)、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基(例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、t-ブチルチオ、イソプロピルチオ等)、ハロゲノ- $C_{1-6}$ アルキルチオ基(例えば、1ないし5個の該「ハロゲン原子」で置換された $C_{1-6}$ アルキルチオ基;例えば、トリフルオロメチルチオ等)、ヒドロキシ基、メルカプト基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、ホルミル基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基(例えば、アセチル、プロピオニル等)、ベンゾイル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル等)、フェノキシカルボニル基、アミノ基、モノ-またはジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等)、ホルミルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ基(例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ等)、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノ-またはジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル基(例えば、N-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N, N-ジメチルカルバモイル、N, N-ジエチルカルバモイル等)、モノ-またはジ- $C_{1-6}$ アルキル-チオカルバモイル基(例えば、N-メチルチオカルバモイル、N-エチルチオカルバモイル、N, N-ジメチルチオカルバモイル、N, N-ジエチルチオカルバモイル等)、スルホ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル等)、ベンゾイル- $C_{1-6}$ アルコキシ基(例えば、ベンゾイルメチルオキシ等)、ヒドロキシ- $C_{1-6}$ アルコキシ基(例えば、ヒドロキシエチルオキシ等)、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル- $C_{1-6}$ アルコキシ基(例えば、メトキシカルボニルメチルオキシ等)、 $C_{3-14}$ シクロアルキル- $C_{1-6}$ アルコキシ基(例えば、シクロヘキシルメチルオキシ等)、イミダゾール-1-イル- $C_{1-6}$ アルコキシ基(例えば、イミダゾール-1-イルプロピルオキシ等)、 $C_{7-14}$ アラルキルオキシ-カルボニル- $C_{1-6}$ アルコキシ基(例えば、ベンジルオキシカルボニルメチルオキシ等)、ヒドロキシフェニル- $C_{1-6}$ アルコキシ基(例えば、[3-(4-ヒ

ドロキシフェニル) プロピル] オキシ等)、 $C_{7-14}$ アラルキルオキシ-カルボニル基 (例えば、ベンジルオキシカルボニル等)、モノまたはジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ- $C_{1-6}$ アルコキシ (例えば、メチルアミノメトキシ、エチルアミノエトキシ、ジメチルアミノメトキシ等)、モノまたはジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ-カルボニルオキシ (例えば、メチルアミノカルボニルオキシ、エチルアミノカルボニルオキシ、ジメチルアミノカルボニルオキシ等) 等が挙げられる。該「脂環式炭化水素基」及び「芳香族炭化水素基」は、これらの置換基から選ばれる 1 ないし 4 個の置換基を有していてもよい。

【0011】

とりわけ B 環としては、それぞれ置換基を有していてもよいベンゼン環またはシクロアルカン等が好ましく、中でも  $C_{1-6}$ アルコキシ (好ましくはメトキシ等) で置換されていてもよいベンゼン環またはシクロヘキサン環等がさらに好ましく、無置換のベンゼン環またはシクロヘキサン環が最も好ましい。また、 $R^2$ と B 環上の原子とで環を形成していてもよく、例えば B 環は、L が結合している B 環を形成している原子に隣接した、B 環を形成している原子が、 $R^2$ で示されるアミノ基またはアミノ基の置換基と結合することによって、置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい。また、このような含窒素複素環を形成している場合、 $R^2$ のアミノ基の窒素原子は B 環を形成している原子と直接結合していても、スペーサーを介して結合していてもよい。このスペーサーは、 $R^2$ のアミノ基の置換基の一部または全部を意味する。

前記の B 環上の隣接した原子と L 及び  $R^2$ が結合して形成される該「含窒素複素環」としては、例えば、ベンゼン環と窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を有する 5 または 6 員の単環式非芳香族複素環とが縮合して形成される 2 環式含窒素複素環等が挙げられ、具体的には、例えばテトラヒドロイソキノリン (例えば 1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン)、テトラヒドロキノリン (例えば 1,2,3,4-テトラヒドロキノリン)、イソインドリン、インドリン、2,3-ジヒドロベンゾチアゾール、2,3-ジヒドロベンゾオキサゾール、3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン、3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン、1,2,3,4-テトラヒドロキノ

キサリン、2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-ベンゾオキサゼピン等が用いられ、中でもテトラヒドロイソキノリンが好ましい。該「置換基を有していてもよい含窒素複素環」が有していてもよい置換基としては、例えばB環における該「脂環式炭化水素基」及び「芳香族炭化水素基」が有していてもよい置換基と同様のもの等が挙げられる。該「置換基を有していてもよい含窒素複素環」はこれらの置換基から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい。

### 【0012】

前記式中、Zは水素原子または置換基を有していてもよい環状基を示す。Zで表される該「環状基」としては、例えば環状炭化水素基、複素環基等が挙げられる。Zとしては、例えば置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい芳香族複素環基等が好ましく、特に置換基を有していてもよいフェニル基等が好ましい。

Zの環状炭化水素基としては、例えば3ないし14個の炭素原子から構成される脂環式炭化水素基または6ないし14個の炭素原子から構成される芳香族炭化水素基等が挙げられる。Zの脂環式炭化水素基としては、例えばC<sub>3-14</sub>シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等）、C<sub>3-14</sub>シクロアルケニル（例えば、シクロペンテニル、シクロヘキセニル等）、C<sub>5-14</sub>シクロアルカジエニル（例えば、2,4-シクロペンタジエニル、1,3-シクロヘキサジエニル等）、インダニル等が挙げられる。好ましくは、5～8員の脂環式炭化水素基である。Zの芳香族炭化水素基としては、例えばC<sub>6-14</sub>アリール（例えば、フェニル、ナフチル、アントラニル、フェナントリル等）等が挙げられる。好ましくは、6～10員の芳香族炭化水素基である。

Zの複素環基としては、例えば単環式複素環基、多環式縮合複素環基等が挙げられる。該「単環式複素環基」としては、例えば炭素原子以外に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を有する5または6員の単環式複素環基等が挙げられ、具体的には、例えば単環式芳香族複素環基（例えば、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、フラザニル、1,2,3-チアジアゾリル

ル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、トリアジニル等)、単環式非芳香族複素環基(例えば、オキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ピペリジル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル等)等が用いられる。該「多環式縮合複素環基」としては、例えばベンゼン環及び該「単環式芳香族複素環」の2または3個が縮合して形成される2または3環式芳香族縮合複素環基及びこれらの部分還元体等が挙げられ、具体的には、多環式芳香族縮合複素環基(例えば、ベンゾフリル、イソベンゾフリル、ベンゾ[b]チエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1, 2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、1, 2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、 $\alpha$ -カルボリニル、 $\beta$ -カルボリニル、 $\gamma$ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトリジニル、フェナトロリニル、インドリジニル、ピロロ[1, 2-b]ピリダジニル、ピラゾロ[1, 5-a]ピリジル、イミダゾ[1, 2-a]ピリジル、イミダゾ[1, 5-a]ピリジル、イミダゾ[1, 2-a]ピリダジニル、イミダゾ[1, 2-a]ピリミジニル、1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-a]ピリジル、1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジニル等)、多環式非芳香族縮合複素環(例えば、イソクロマニル、クロマニル、インドリル、イソインドリル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリル等)等が用いられる。

### 【0013】

Zで表される環状基が有していてもよい置換基としては、例えばB環における環状炭化水素等が有していてもよい置換基と同様のもの等の他、オキソ基、チオキソ基等が挙げられる。該「環状基」は、これらの置換基から選ばれる1ないし



5個の置換基を有していてもよい。

とりわけZとしては、例えばハロゲン、ホルミル、ハロゲノ- $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル、オキソ及びピロリジニルから選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ アリール基（好ましくはフェニル等）、 $C_{3-10}$ シクロアルキル基、ピペリジル基、チエニル基、フリル基、ピリジル基、チアゾリル基、インドリル基等が好ましく、中でもハロゲン（好ましくフッ素等）で置換されたフェニル基等が好ましい。

Zで示される環状基における置換基の置換位置としては、Zがフェニル基の場合はオルト位が好ましく、置換基数は1個が好ましい。

#### 【0014】

前記式中、Dは結合手または2価の基を示し、2価の基としては、例えば置換基を有していてもよく、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-N(R^a)-$ を介していてもよい。中でも置換基を有していてもよい2価の炭化水素基が好ましい。

Dで表される2価の基としては、例えば、置換基を有していてもよい炭素数1ないし10個の直鎖状の2価の炭化水素基等が用いられ、具体的には、例えば $C_{1-10}$ アルキレン基（例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ペプタメチレン、オクタメチレン等）等が挙げられ、特に $C_{1-6}$ アルキレン基（例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン等）が好ましい。また、これら2価の基は、その任意の位置に、例えば $C_{3-6}$ シクロアルキレン（例えば、1,4-シクロヘキシレン等）、フェニレン（例えば1,4-フェニレン、1,2-フェニレン等）等を含んでいてもよい。

Dで表される2価の基が有していてもよい置換基としては、例えば $C_{1-6}$ アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル等）、ハロゲノ- $C_{1-6}$ アルキル基（例えば、1ないし5個の該「ハロゲン原子」で置換された $C_{1-6}$ アルキル基；例えばトリフルオロメチル等）、フェニル基、ベンジル基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよいヒドロキシル基、置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいチオカルバモイル基等が挙げられる。該「2価の基」は、これらの置換基を1ないし3個有し

ていてもよい。とりわけDは、 $C_{1-6}$ アルキレン基（例えば、メチレン、エチレン、プロピレン等、好ましくはメチレン等）等が好ましい。

【0015】

前記式中、Gは結合手または2価の基を示す。Gで表される2価の基としては、例えばDで表される前記「2価の基」と同様のもの等が用いられる。

Gは、例えば結合手、またはフェニレンを含有していてもよく、フェニルで置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキレン基等が好ましく、例えば $C_{1-6}$ アルキレン基（例えば、メチレン、エチレン、プロピレン等）等が好ましい。ここで、Gで示される $C_{1-6}$ アルキレン基は $C_{1-6}$ アルキレン基とEまたはZとの間にフェニレンを介してもよいし、 $C_{1-6}$ アルキレン基内にフェニレンを有していてもよい。

前記式中、 $R^1$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基またはアシル基を示す。 $R^1$ としては、置換基を有していてもよい炭化水素基またはアシル基が好ましい。

【0016】

$R^1$ で表される炭化水素基としては、例えば脂肪族炭化水素基、脂環式炭化水素基、アリール基、アラルキル基等が挙げられ、特に脂肪族炭化水素基等が好ましい。

$R^1$ の脂肪族炭化水素基としては、炭素数1ないし10個の脂肪族炭化水素基（例えば、 $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{2-10}$ アルケニル基、 $C_{2-10}$ アルキニル基等）等が挙げられる。該「 $C_{1-10}$ アルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-メチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1, 1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルプロピル、2-エチルブチル、ヘプチル等が挙げられ、好ましくは、例えば $C_{3-5}$ アルキル基（例えば、プロピル、イソプロピル、イソブチル、ネオペンチル等）等が挙げられ、特にイソブチル、ネオペンチル等が好ましい。該「 $C_{2-10}$ アルケニル基」としては、例えばビニル、アリル、イソプロペニル、2-メチルアリル、1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-エ

チル-1-ブテニル、2-メチル-1-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル等が挙げられ、特に $C_{2-6}$ アルケニル基（例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、2-メチルアリル、2-メチル-1-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、3-メチル-2-ブテニル等）等が好ましい。該「 $C_{2-10}$ アルキニル基」としては、例えばエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル等が挙げられ、特に $C_{2-6}$ アルキニル基（例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル等）等が好ましい。

【0017】

$R^1$ の脂環式炭化水素基としては、例えば炭素数3ないし10個の脂環式炭化水素基（例えば、 $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{3-10}$ シクロアルケニル基、 $C_{5-10}$ シクロアルカジエニル基等）等が挙げられる。該「 $C_{3-10}$ シクロアルキル基」としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル等）等が挙げられる。該「 $C_{3-10}$ シクロアルケニル基」としては、例えば1-シクロブテン-1-イル、1-シクロペンテン-1-イル、2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル等が挙げられる。該「 $C_{5-10}$ シクロアルカジエニル基」としては、例えば2,4-シクロペンタジエン-1-イル、2,5-シクロヘキサジエン-1-イル等が挙げられる。

$R^1$ のアリール基としては、例えば $C_{6-14}$ アリール基（例えば、フェニル、ナフィチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル等）等が挙げられる。  
 $R^1$ のアラルキル基としては、例えば $C_{7-14}$ アラルキル基（例えば、ベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、2-ナフチルメチル等）等が挙げられる。

$R^1$ の炭化水素基が有していてもよい置換基としては、例えばハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、イミノ基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよいヒドロキシ基、置換基を有していてもよいカルボキシ基、置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいチオカルバモイル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい複素環基、アルキル基、ハロゲノアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基等が挙げられる。また、該「炭化水素基」の中で、芳香族環を含む基に関しては、前記の置換基に加えて、さらにアルキル基、ハロゲノアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基を有していてもよい。これらの置換基は、該「炭化水素基」上に1ないし5個（好ましくは、1ないし3個）置換されていてもよい。

$R^1$ の炭化水素基の置換基であるハロゲン原子としては、例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等が挙げられる。

#### 【0018】

前記 $R^1$ の炭化水素基、D及びGの置換基である「置換基を有していてもよいアミノ基」としては、例えば(1)(i)1ないし5個の該「ハロゲン原子」で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、トリフルオロメチル等）、フェニル基、ベンジル基、(ii)ホルミル基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基（例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル等）、ベンゾイル基、(iii) $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、sec-プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル等）、 $C_{7-14}$ アラルキルオキシ-カルボニル基（例えば、ベンジルオキシカルボニル等）、(iv)スルホ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基（例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、sec-プロピルスルホニル、ブチルスルホニル、t-ブチルスルホニル等）及び(v) $C_{1-6}$ アルキルアミノ-カルボニル基（例えば、メチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、プロピルアミノカルボニル、ブチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル等）等から選ばれる1または2個の置換基を有していてもよいアミノ基、及び(2)ピロリジニル基、ピペリジル基、モルホリニル基

、チオモルホリニル基、4-メチルピペリジル基、4-フェニルピペリジル基等が挙げられる。

【0019】

また、 $R^1$ の炭化水素基、D及びGの置換基である「置換基を有していてもよいヒドロキシ基」が有していてもよい置換基としては、例えば (i) 置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、(ii) 置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール基、(iii) 置換基を有していてもよい $C_{7-14}$ アラルキル基及び (iv) アシル基等が挙げられる。

前記「置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基」の「 $C_{1-6}$ アルキル基」としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ペンチル等が挙げられる。またこの「 $C_{1-6}$ アルキル基」は、例えばハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、ヒドロキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ等）、ホルミル基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基（例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル等）、カルボキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、sec-プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル等）、アミノ基、モノ-またはジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等）、ピロリジル基、ピペリジル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、4-メチルピペリジル基、4-フェニルピペリジル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノ-またはジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル基（例えば、N-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N, N-ジメチルカルバモイル、N, N-ジエチルカルバモイル等）、モノ-またはジ- $C_{1-6}$ アルキル-チオカルバモイル基（例えば、N-メチルチオカルバモイル、N-エチルチオカルバモイル、N, N-ジメチルチオカルバモイル、N, N-ジエチルチオカルバモイル等）、フェノキシ基、モノ-またはジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイルオキシ基（例えば、N-メチルカルバモイルオキシ、N-エチルカルバモイルオキシ、N, N-ジメチルカルバモイルオキシ、N, N-ジエチルカルバモイルオキシ等）、モノ-またはジ- $C_{1-6}$ アルキル-チオカルバモイルオキシ基（例えば、N-メ

チルチオカルバモイルオキシ、N-エチルチオカルバモイルオキシ、N, N-ジメチルチオカルバモイルオキシ、N, N-ジエチルチオカルバモイルオキシ等)、ホルミルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ基(例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ等)、ホルミルオキシ基及び $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシ基(例えば、アセトキシ等)等から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい。

## 【0020】

前記「置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール基」の「 $C_{6-10}$ アリール基」としては、例えばフェニル、ナフチル等が挙げられる。該「 $C_{6-10}$ アリール基」は、例えば該「 $C_{1-6}$ アルキル基」が有していてもよい置換基に加え、 $C_{1-6}$ アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル等)及びハロゲン- $C_{1-6}$ アルキル基(例えば、トリフルオロメチル等の1ないし5個の該「ハロゲン原子」で置換された $C_{1-6}$ アルキル基等)等から選ばれる1ないし5個の置換基を有していてもよい。

前記「置換基を有していてもよい $C_{7-14}$ アラルキル基」の「 $C_{7-14}$ アラルキル基」としては、例えばベンジル、フェネチル等が挙げられる。該「 $C_{7-14}$ アラルキル基」が有していてもよい置換基としては、該「 $C_{6-10}$ アリール基」が有していてもよい置換基と同様のもの等が挙げられ、その置換基数は1ないし5個である。

## 【0021】

前記「アシル基」としては、例えばホルミル基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基(例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、t-ブチルカルボニル等)、ベンゾイル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、sec-プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、t-ブトキシカルボニル等)、ベンジロキシカルボニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、sec-プロピルスルホニル、ブチルスルホニル、t-ブチルスルホニル等)、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノ-またはジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル基(例えば、N-メチルカルバモイル、N-エチ

ルカルバモイル、N，N-ジメチルカルバモイル、N，N-ジエチルカルバモイル等）、モノーまたはジ- $C_{1-6}$ アルキル-チオカルバモイル基（例えば、N-メチルチオカルバモイル、N-エチルチオカルバモイル、N，N-ジメチルチオカルバモイル、N，N-ジエチルチオカルバモイル等）等が挙げられ、これらはさらに、例えばハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、ヒドロキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ等）、ホルミル基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基（例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル等）、カルボキシル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、sec-プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル等）、アミノ基、モノーまたはジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等）、ピロリジニル基、ピペリジル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、4-メチルピペリジル基、4-フェニルピペリジル基、4-ベンジルオキシカルボニルピペリジル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノーまたはジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル基（例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル等）、モノーまたはジ- $C_{1-6}$ アルキル-チオカルバモイル基（例えば、メチルチオカルバモイル、エチルチオカルバモイル、ジメチルチオカルバモイル、ジエチルチオカルバモイル等）、フェノキシ基、モノーまたはジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイルオキシ基（例えば、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシ等）、モノーまたはジ- $C_{1-6}$ アルキル-チオカルバモイルオキシ基（例えば、メチルチオカルバモイルオキシ、エチルチオカルバモイルオキシ、ジメチルチオカルバモイルオキシ、ジエチルチオカルバモイルオキシ等）、ホルミルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ基（例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ等）、ホルミルオキシ基及び $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシ基（例えば、アセトキシ等）等から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい。

## 【0022】

$R^1$ の炭化水素基、D及びGの置換基である「置換基を有していてもよいカルボキシ基」が有していてもよい置換基としては、例えば $C_{1-6}$ アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*t*-ブチル等）、ベンジル基、モノーまたはジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等）等が挙げられる。

$R^1$ の炭化水素基、D及びGの置換基である「置換基を有していてもよいカルバモイル基」が有していてもよい置換基としては、例えば $C_{1-6}$ アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*t*-ブチル等）、ベンジル基、置換基を有していてもよいフェニル基、置換基を有していてもよい複素環基等が挙げられる。

$R^1$ の炭化水素基、D及びGの置換基である「置換基を有していてもよいチオカルバモイル基」が有していてもよい置換基としては、該「置換基を有していてもよいカルバモイル基」が有していてもよい置換基と同様のものが挙げられる。

$R^1$ の炭化水素基の置換基である「シクロアルキル基」としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等の $C_{3-6}$ シクロアルキル基等が挙げられる。

$R^1$ の炭化水素基の置換基である「シクロアルケニル基」としては、例えば1-シクロブテン-1-イル、1-シクロペンテン-1-イル、2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル等の $C_{3-6}$ シクロアルケニル基等が挙げられる。

## 【0023】

$R^1$ の炭化水素基の置換基である「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」としては、例えば炭素原子以外に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を有する5または6員の単環式複素環基（例えば、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、フラザニル、1, 2, 3-チアジアゾ



リル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、トリアジニル、オキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、チオラニル、ピペリジル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル等)、ならびにベンゼン環、前記「5または6員の単環式複素環」が縮合することによって形成される2または3環式縮合複素環基(例えば、ベンゾフリル、イソベンゾフリル、ベンゾ[b]チエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1, 2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、1, 2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、 $\alpha$ -カルボリニル、 $\beta$ -カルボリニル、 $\gamma$ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトロリニル、インドリジニル、ピロロ[1, 2-b]ピリダジニル、ピラソロ[1, 5-a]ピリジル、イミダゾ[1, 2-a]ピリジル、イミダゾ[1, 5-a]ピリジル、イミダゾ[1, 2-a]ピリダジニル、イミダゾ[1, 2-a]ピリミジニル、1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-a]ピリジル、1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジニル、イソクロマニル、クロマニル、インドリニル、イソインドリニル等)等が挙げられる。この「複素環基」が有していてもよい置換基としては、例えばA環における「芳香環」が有していてもよい置換基と同様のもの等の他、オキシ基及びピロリジニル基等が挙げられる。またこの「複素環基」は、これらの置換基から選ばれる1ないし5個の置換基を有していてもよい。

#### 【0024】

$R^1$ の炭化水素基の置換基である「アルキル基」としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル等の $C_{1-6}$ アルキル基等が挙げられる。

$R^1$ の炭化水素基の置換基である「ハロゲノアルキル基」としては、1ないし

5個のハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）で置換されたC<sub>1-6</sub>アルキル基（例えば、トリフルオロメチル、トリクロロメチル等）等が挙げられる。

R<sup>1</sup>の炭化水素基の置換基である該「置換基を有していてもよいアリール基」の「アリール基」としては、例えばフェニル、ナフチル、2-ビフェニル、3-ビフェニル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル等のC<sub>6-14</sub>アリール基等が挙げられる。また「フェニル基」は、例えばハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、C<sub>1-6</sub>アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル等）、ハロゲノ-C<sub>1-6</sub>アルキル基（例えば、1ないし5個の該「ハロゲン原子」で置換されたC<sub>1-6</sub>アルキル基；例えばトリフルオロメチル等）、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、t-ブトキシ等）、C<sub>7-14</sub>アラルキルオキシ基（例えば、ベンジルオキシ等）、ヒドロキシ基、アミノ基、モノ-又はジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等）、カルボキシ基、C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル基（例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル等）、C<sub>1-6</sub>アルコキシ-カルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、sec-プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル等）、ニトロ基及びシアノ基から選ばれる1ないし5個の置換基を有していてもよい。

#### 【0025】

R<sup>1</sup>で表される「置換基を有していてもよい複素環基」としては、前記「炭化水素基」上の置換基として例示された「置換基を有していてもよい複素環基」と同様のもの等が用いられる。

R<sup>1</sup>としては、例えば水素原子、(1)ハロゲン、(2)ニトロ、(3)C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニルで置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル、ベンゾイルオキシカルボニル及びC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルから選ばれる1または2個の置換基を有していてもよいアミノ、(4)(i)ヒドロキシ、C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル、カルボキシ基またはC<sub>1-6</sub>アルコキシ-カルボニルで置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル、(ii)ヒドロキシで置換されていてもよいフェニル、(iii)ベンゾイルまたは(iv)

)モノーまたはジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ-カルボニルで置換されていてもよいヒドロキシ、(5) $C_{3-6}$ シクロアルキル、(6)ヒドロキシまたはハロゲノ- $C_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよいフェニルまたは(7)チエニル、フリル、チアゾリル、インドリルまたはベンジルオキシカルボニルピペリジルで置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{6-14}$ アリール基または $C_{7-14}$ アラルキル基等が好ましく、中でもヒドロキシ、フェニルあるいは $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルまたは $C_{1-6}$ アルキルスルホニルで置換されていてもよいアミノでそれぞれ置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{7-14}$ アラルキル基等が好ましい。 $R^1$ で示されるアラルキル基における置換基の置換位置としてはパラ位が好ましい。

【0026】

前記 $R^1$ のアシル基としては、例えばホルミル基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基（例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル等）、ベンゾイル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、sec-プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、t-ブトキシカルボニル等）、 $C_{7-14}$ アラルキルオキシ-カルボニル基（例えばベンジルオキシカルボニル等）、ピペリジン-4-イルカルボニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基（例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、sec-プロピルスルホニル、ブチルスルホニル、t-ブチルスルホニル等）、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノーまたはジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル基（例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル等）、モノーまたはジ- $C_{1-6}$ アルキル-チオカルバモイル基（例えば、メチルチオカルバモイル、エチルチオカルバモイル、ジメチルチオカルバモイル、ジエチルチオカルバモイル等）等が挙げられ、これらはさらに、例えばハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、ヒドロキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ等）、ホルミル基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基（例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル等）、カルボキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポ

キシカルボニル、sec-プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル等)、アミノ基、モノーまたはジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等)、ピロリジニル基、ピペリジル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、4-メチルピペリジル基、4-フェニルピペリジル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノーまたはジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル基(例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル等)、モノーまたはジ- $C_{1-6}$ アルキル-チオカルバモイル基(例えば、メチルチオカルバモイル、エチルチオカルバモイル、ジメチルチオカルバモイル、ジエチルチオカルバモイル等)、フェノキシ基、モノーまたはジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイルオキシ基(例えば、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシ等)、モノーまたはジ- $C_{1-6}$ アルキル-チオカルバモイルオキシ基(例えば、メチルチオカルバモイルオキシ、エチルチオカルバモイルオキシ、ジメチルチオカルバモイルオキシ、ジエチルチオカルバモイルオキシ等)、ホルミルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ基(例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ等)、ホルミルオキシ基及び $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシ基(例えば、アセトキシ等)等から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい。

## 【0027】

前記式中、 $R^2$ は置換されていてもよいアミノ基を示す。該「置換されていてもよいアミノ基」としては、例えば(i)無置換のアミノ基、(ii)置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基及びアシル基から選ばれる1または2個の置換基を有するアミノ基、及び(iii)置換基を有していてもよい含窒素複素環基等が挙げられる。

$R^2$ の置換基である「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、 $R^1$ で表される「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のもの等が用いられる。

$R^2$ の置換基である「置換基を有していてもよい複素環基」としては、 $R^1$ で表される「置換基を有していてもよい複素環基」と同様のもの等が用いられる。

$R^2$ の置換基であるアシル基は、 $R^1$ で表されるアシル基と同様のもの等が用い

られる。

$R^2$ の「置換基を有していてもよい含窒素複素環基」の「含窒素複素環基」としては、例えば結合手を有する窒素原子以外に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を有していてもよい5ないし7員の含窒素複素環基（例えば、1-イミダゾリル、1-ピラゾリル、1-ピロリル、1-ピロリジニル、1-ピペリジル、モルホリニル、チオモルホリニル等）あるいはこの5ないし7員の含窒素複素環基にベンゼン、ピリジン等が縮合した環（例えば、1-ベンズイミダゾリル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル、1-インドリル等）等が挙げられる。

$R^2$ の「含窒素複素環基」が有していてもよい置換基としては、例えばB環における該「芳香族炭化水素」が有していてもよい置換基と同様のもの等が用いられ好ましくはハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、 $C_{1-6}$ アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、sec-ブチル、t-ブチル、イソプロピル等）、 $C_{1-6}$ アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、sec-ブトキシ、t-ブトキシ、イソプロポキシ等）であり、置換基の数としては1ないし5個である。

$R^2$ としては、例えば無置換のアミノ基、ピペリジル基またはベンジル、アミノまたはフェニルで置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、モノ-またはジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル、 $C_{1-6}$ アルキル-スルホニル、ピペリジルカルボニル及びハロゲンまたはアミノで置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルから選ばれる1または2個の置換基を有していてもよいアミノ基等が好ましく、中でも無置換のアミノ基が好ましい。

#### 【0028】

前記式中、Eとしては結合手、 $-CO-$ 、 $-CON(R^a)-$ 、 $-COO-$ 、 $-N(R^a)CON(R^b)-$ 、 $-N(R^a)COO-$ 、 $-N(R^a)SO_2-$ 、 $-N(R^a)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ または $-SO_2-(R^a, R^b$ は独立して水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す)を示す。好ましくは $-CON(R^a)-$ 、 $-N(R^a)CON(R^b)-$ が用いられ、 $R^a, R^b$ は水素原子が好ましい。中でも $-CONH-$ が汎用される。

$R^a$  または  $R^b$  の「置換基を有していてもよい炭化水素基」は、例えば  $R^1$  で表される前記「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のもの等が用いられる。

【0029】

前記式中、L は結合手または 2 価の基を示す。2 価の基としては、例えば置換基を有していてもよく、 $-O-$  または  $-S-$  を介していてもよい 2 価の炭化水素基等が挙げられる。

L は、例えば置換基を有していてもよい 2 価の炭化水素基が好ましく、特に置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキレン基が好ましい。

L の「置換基を有していてもよい 2 価の炭化水素基」としては、例えば D で表される前記「2 価の基」と同様のもの等が用いられる。前記「置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキレン基」の「 $C_{1-6}$  アルキレン基」としては、例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン等）等が挙げられる。またこの「 $C_{1-6}$  アルキレン基」は、置換基として例えば 1 ないし 5 個の  $C_{1-6}$  アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル等）等を有していてもよい。

L としては例えば  $-O-$  を介していてもよい、 $C_{1-6}$  アルキルで置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキレン基等が好ましく、中でも  $C_{1-6}$  アルキレン基（好ましくはメチレン等）等が好ましい。

前記式中、X は酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子、置換基を有していてもよい窒素原子または置換基を有していてもよい 2 価の炭化水素基を示す。好ましくは酸素原子または置換基を有してもよい窒素原子である。

窒素原子が有していてもよい置換基としては、A 環が有していてもよい置換基と同様のものが挙げられる。

2 価の炭化水素基が有していてもよい置換基としては、 $R^1$  が有していてもよい置換基と同様のものが挙げられる。

前記式中、Y は 2 個の水素原子、あるいは酸素原子または硫黄原子を示す。好ましくは 2 個の水素原子または酸素原子である。Y が 2 個の水素原子のとき、 $R^1$  はアシル基が汎用され、Y が酸素原子の時は  $R^1$  は置換基を有していてもよい

炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基が汎用される。

【0030】

式 (I) で表わされる化合物としては、B 環が  $C_{1-6}$  アルコキシで置換されていてもよいベンゼン環またはシクロヘキシル環、あるいは  $R^2$  と結合してテトラヒドロイソキノリン環またはイソインドリン環を形成したもの、

Z がハロゲン、ホルミル、ハロゲノ- $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  アルキル-カルボニル、オキソ及びピロリジニルから選ばれる 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい  $C_{6-14}$  アリール基、 $C_{3-10}$  シクロアルキル基、ピペリジル基、チエニル基、フリル基、ピリジル基、チアゾリル基、インドリル基または  $C_{1-6}$  アルキル基、

D が  $C_{1-6}$  アルキレン基、

G が結合手、またはフェニレンを含有していてもよく、かつフェニルで置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキレン基、

$R^1$  が水素原子、(1) ハロゲン、(2) ニトロ、(3)  $C_{1-6}$  アルキル-カルボニルで置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル、ベンゾイルオキシカルボニル及び  $C_{1-6}$  アルキルスルホニルから選ばれる 1 または 2 個の置換基を有していてもよいアミノ、(4) (i) ヒドロキシ、 $C_{1-6}$  アルキル-カルボニル、カルボキシまたは  $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニルで置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル、(ii) ヒドロキシで置換されていてもよいフェニル、(iii) ベンゾイルまたは (iv) モノ-またはジ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ-カルボニルで置換されていてもよいヒドロキシ、(5)  $C_{3-6}$  シクロアルキル、(6) ヒドロキシまたはハロゲノ- $C_{1-6}$  アルキルで置換されていてもよいフェニルまたは (7) チエニル、フリル、チアゾリル、インドリルまたはベンジルオキシカルボニルピペリジルで置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{2-6}$  アルケニル基、 $C_{6-14}$  アリール基または  $C_{7-14}$  アラルキル基、

$R^2$  が (1) 無置換のアミノ基、(2) ピペリジル基または (3) (i) ベンジル、(ii) アミノまたはフェニルで置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル、(iii) モノ-またはジ- $C_{1-6}$  アルキル-カルバモイル、(iv)  $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニル、(v)  $C_{1-6}$  アルキル-スルホニル、(vi) ピペリジルカルボニル及び (vii) ハロゲンまたはアミノで置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル-カルボニルから選ばれる 1 また

は 2 個の置換基を有していてもよいアミノ基、

E が結合手、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^a)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{CO}-$ 、  
( $\text{R}^a$  は水素原子または  $\text{C}_{1-6}$  アルキル基)、

L が  $-\text{O}-$  を介していてもよく、かつ  $\text{C}_{1-6}$  アルキルで置換されていてもよい  $\text{C}_{1-6}$  アルキレン基の場合が好ましい。

【0031】

さらに好ましくは、Z がハロゲンで置換されていてもよいフェニル基、D が  $\text{C}_{1-6}$  アルキレン基、G が  $\text{C}_{1-6}$  アルキレン基、 $\text{R}^1$  が (1) ヒドロキシ、(2) フェニル、(3) 複素環基または (3)  $\text{C}_{1-6}$  アルキル-カルボニルまたは  $\text{C}_{1-6}$  アルキルスルホニルで置換されていてもよいアミノで置換されていてもよい  $\text{C}_{1-6}$  アルキル基、

$\text{C}_{7-14}$  アラルキル基またはアシル基、 $\text{R}^2$  が無置換のアミノ基、E が  $-\text{CON}(\text{R}^a)-$ 、L が  $\text{C}_{1-6}$  アルキレン基、X が 2 個の水素原子の場合である。

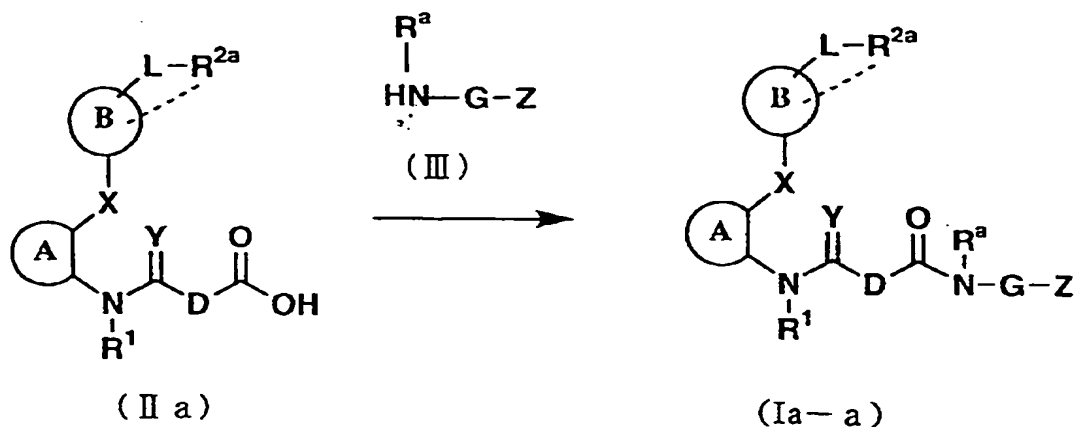
【0032】

一般式 (I) で表される化合物のうち、一般式 (Ia-a) で表される化合物またはその塩は、例えば以下のスキーム 1 で例示するように、一般式 (IIa) で表される化合物またはこれらの塩を製造中間体とし、これらに一般式 (III) で表される化合物またはその塩を反応させる方法等で製造することができる。



【化 9】

スキーム 1



〔スキーム 1 中、R<sup>2a</sup>は前記 R<sup>2</sup>において保護基（例えば、t-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、トリチル等）を有する基、その他の記号は前記と同意義を示す。〕

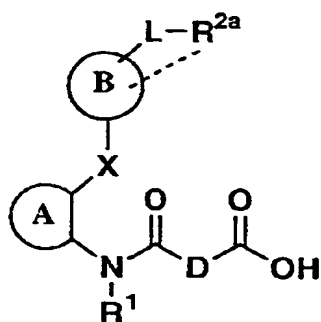
一般式 (Ia-a) で表される化合物またはその塩は、一般式 (IIa) で表される化合物またはその塩と、一般式 (III) で表される化合物またはその塩とを溶媒中、必要であれば塩基の存在下、縮合剤を用いることにより製造することができる。用いる溶媒としては、例えばエーテル系溶媒（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、炭化水素系溶媒（例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン等）、ハロゲン系溶媒（例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等）、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド等が挙げられる。用いる塩基としては、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチレンジアミン、テトラメチルエチレンジアミン等が挙げられる。用いる縮合剤としては、例えばペプチド合成に用いられる縮合剤等が挙げられ、具体的には、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、シアノりん酸ジエチル、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド等が用いられる。このとき、一般式 (IIa) で表される化合物またはその塩 1 モルに対し、一般式 (III) で表される化合物またはその塩は、0.5 ないし 2 モル当量、好ましくは 1 ないし 1.2 モル当量用いられ、縮合剤は 0.5 ないし

5モル当量、好ましくは1ないし2モル当量用いられる。このときの反応温度は、0ないし100℃、好ましくは20ないし50℃であり、反応時間は、0.5ないし24時間、好ましくは1ないし5時間である。

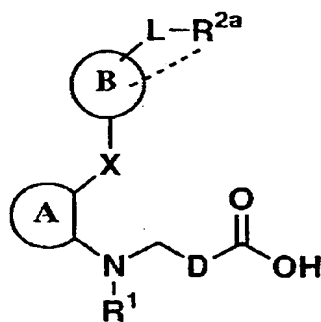
【0033】

一般式 (IIa) で表される化合物のうち、Yが酸素原子である化合物またはその塩 (IIa-7) はスキーム2で示す方法等で製造することができる。またYが2個の水素原子である化合物またはその塩 (IIa-10) はスキーム3で示す方法等で製造することができる。

【化10】



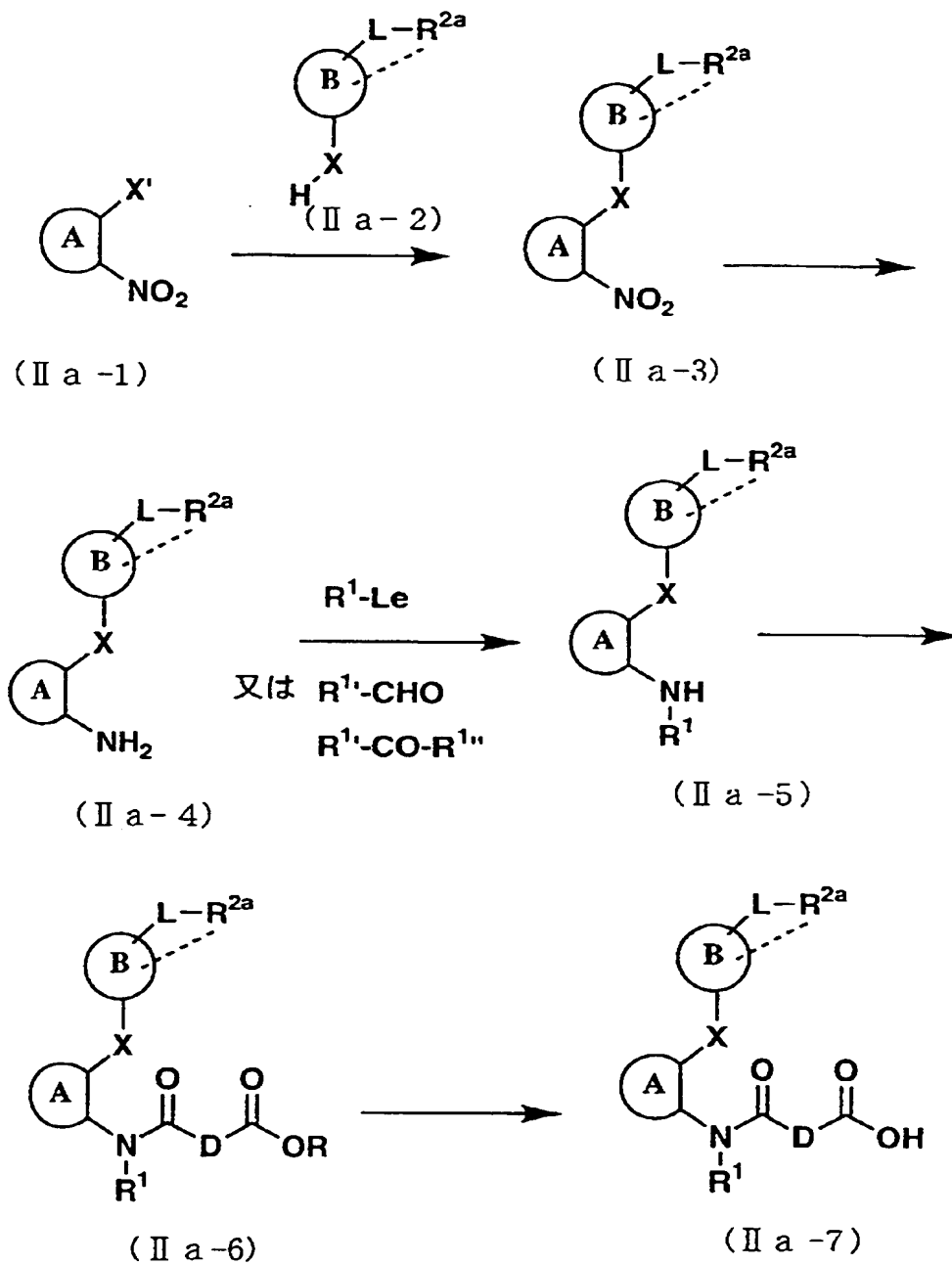
(II a-7)



(II a-10)

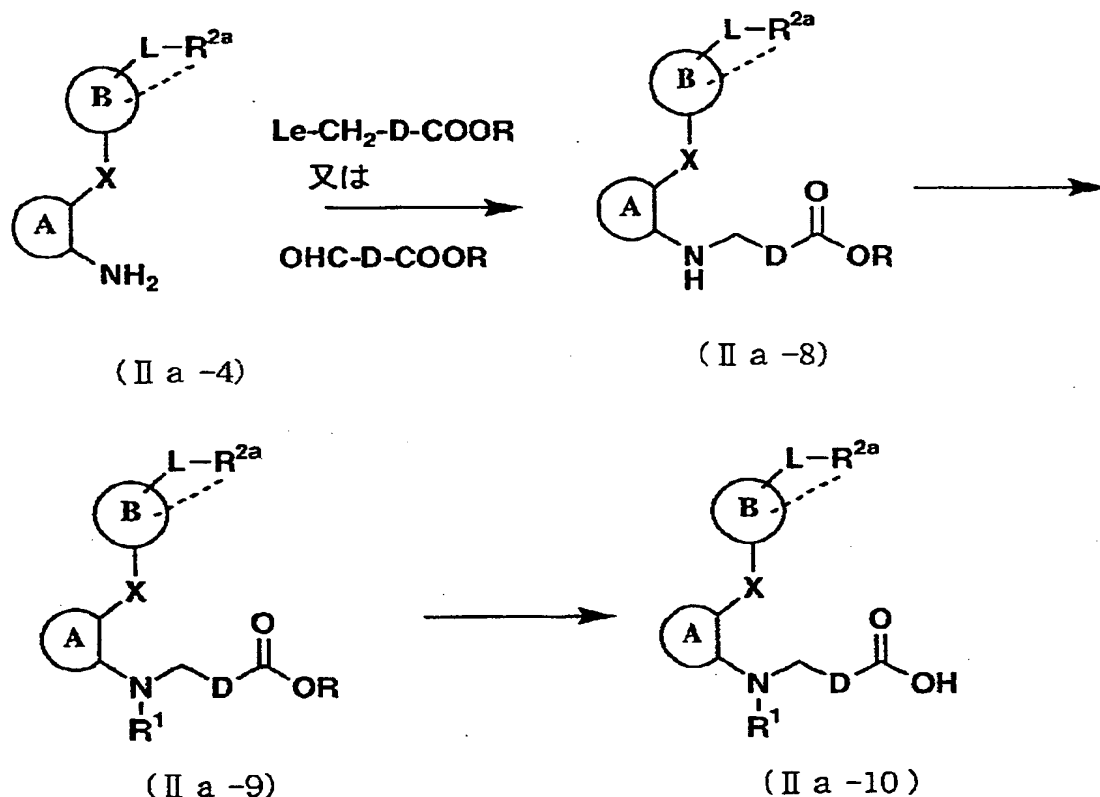
【化 1 1】

スキーム 2



【化 12】

スキーム 3



〔スキーム 2、スキーム 3 中、X' はハロゲン原子 (例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、Le は脱離基 (例えば、塩素、臭素、ヨウ素、メチルスルホニルオキシ、トルエンスルホニルオキシ等)、R<sup>1</sup> または R<sup>1'</sup> は R<sup>1</sup> で表される置換基を有していてもよい炭化水素基からメチレン鎖を除いた基、R は置換基を有していてもよい炭化水素基、その他の記号は前記と同意義を示す。〕

【0034】

前記スキーム 2 における一般式 (IIa-1) で表される化合物またはその塩から一般式 (IIa-3) で表される化合物またはその塩への反応において、一般式 (IIa-1) で表される化合物またはその塩と一般式 (IIa-2) で表される化合物を反応させることにより製造することができる。この反応は、例えば無溶媒で、またはエーテル系溶媒 (例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、ハロゲン系溶媒 (例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロ

ロホルム、四塩化炭素等)、炭化水素系溶媒(例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン等)、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、エステル系溶媒(酢酸エチル、酢酸メチル等)等の溶媒中、必要により塩基(例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等)の存在下に行うことができる。一般式(IIa-1)で表される化合物またはその塩1モルに対して、一般式(IIa-2)で表される化合物は0.5ないし5モル当量、好ましくは0.8ないし2モル当量用いられる。このときの反応温度は、0ないし200℃、好ましくは80ないし150℃である。用いられる塩基は一般式(IIa-2)で表される化合物1モルに対し、0.5ないし5モル等量、好ましくは1ないし1.5モル等量である。反応時間は0.5ないし24時間である。

## 【0035】

前記スキーム2における一般式(IIa-3)で表される化合物またはその塩から一般式(IIa-4)で表される化合物またはその塩への反応は、例えばエーテル系溶媒(例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、炭化水素系溶媒(例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン等)、アルコール系溶媒(例えば、メタノール、エタノール、プロパノール等)、アセトン、ジメチルホルムアミド等の溶媒中、水素およびパラジウム系触媒(例えば、金属パラジウム、炭素担持パラジウム等)、ラネーニッケル、白金等の金属触媒を用いる接触還元、または塩化鉄、塩化錫等の金属または金属塩を用いる還元反応により製造することができる。水素圧は1ないし100気圧、好ましくは1ないし10気圧、反応温度は0ないし200℃、好ましくは10ないし50℃である。反応時間は0.5ないし100時間である。

## 【0036】

前記スキーム2における一般式(IIa-4)で表される化合物またはその塩から一般式(IIa-5)で表される化合物またはその塩への反応は、一般式(IIa-4)で表される化合物またはその塩とハロゲン化炭化水素、スルホン酸エステル等との間の窒素-炭素結合反応、もしくはアルデヒドまたはケトンとの間の還元的アルキル化反応により製造することができる。窒素-炭素結合反応は、例えば

エーテル系溶媒（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、ハロゲン系溶媒（例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等）、炭化水素系溶媒（例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン等）、アルコール系溶媒（例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等）、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、エステル系溶媒（酢酸エチル、酢酸メチル等）等の溶媒またはこれらの混合溶媒中、必要により相間移動触媒あるいは塩基（例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等）、場合によっては相間移動触媒および塩基の存在下に行うことができる。一般式 (IIa-4) で表される化合物またはその塩 1 モルに対して、一般式  $R^{1}-Le$  で表される化合物は 0.5 ないし 5 モル当量、好ましくは

0.8 ないし 2 モル当量用いられる。このときの反応温度は、0℃ないし 200℃、好ましくは 20 ないし 80℃である。用いられる塩基は一般式 (IIa-4) で表される化合物 1 モルに対し、0.5 ないし 5 モル等量、好ましくは 1 ないし

1.5 モル等量である。反応時間は 0.5 ないし 24 時間である。還元的アルキル化反応は、例えばエーテル系溶媒（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、ハロゲン系溶媒（例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等）、炭化水素系溶媒（例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン等）、アルコール系溶媒（例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等）等の溶媒中またはこれらの混合溶媒中、一般式 (IIa-4) で表される化合物またはその塩と一般式 ( $R^{1'}-CHO$ ) または ( $R^{1'}-CO-R^{1''}$ ) で表される化合物またはその塩との間で、例えば接触還元や、金属水素錯化合物（例えば水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム等）の存在下反応することにより製造することができる。このとき、一般式 (IIa-4) で表される化合物またはその塩 1 モルに対し、一般式 ( $R^{1'}-CHO$ ) または ( $R^{1'}-CO-R^{1''}$ ) で表される化合物またはその塩は、1 ないし 10 モル当量、好ましくは 1 ないし 2 モル当量、還元剤は 0.3 ないし 5 モル当量、好ましくは 0.5 ないし 1.5 モル当量用いる。このときの反応温度は、0 ないし 100℃、好ましくは 10 ないし 70℃であり、反応時

間は、1 ないし 24 時間、好ましくは 3 ないし 15 時間である。

#### 【0037】

前記スキーム 2 における一般式 (IIa-5) で表される化合物またはその塩から一般式 (IIa-6) で表される化合物またはその塩への反応は、例えばエーテル系溶媒（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、ハロゲン系溶媒（例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等）、炭化水素系溶媒（例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン等）、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、エステル系溶媒（酢酸エチル、酢酸メチル等）、アセトニトリル、水等の溶媒中、ジカルボン酸モノエステルの酸クロリド（例えば、エチルマロニルクロリド、エチルスクシニルクロリド、エチルグルタリルクロリド等）を反応させることにより製造することができる。一般式 (IIa-5) で示される化合物 1 モルに対し、ジカルボン酸モノエステルの酸クロリド 1 ないし 10 モル等量、好ましくは 1 ないし 2 モル等量、反応温度は -20 ないし 100℃、好ましくは 0 ないし 50℃であり、反応時間は 0.5 ないし 24 時間、好ましくは 1 ないし 3 時間である。

#### 【0038】

前記スキーム 3 における一般式 (IIa-4) で表される化合物またはその塩から一般式 (IIa-8) で表される化合物またはその塩への反応は、一般式 (IIa-4) で表される化合物またはその塩とハロゲン化炭化水素、スルホン酸エステル等との間の窒素-炭素結合反応、もしくはアルデヒドとの間の還元的アルキル化反応により製造することができる。窒素-炭素結合反応は、例えばエーテル系溶媒（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、ハロゲン系溶媒（例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等）、炭化水素系溶媒（例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン等）、アルコール系溶媒（例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等）、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、エステル系溶媒（酢酸エチル、酢酸メチル等）等の溶媒またはこれらの混合溶媒中、必要により相間移動触媒あるいは塩基（例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリ

ウム等)、場合によっては相間移動触媒および塩基の存在下に行うことができる。一般式 (IIa-4) で表される化合物またはその塩 1 モルに対して、一般式 ( $\text{Le-CH}_2\text{-D-COOR}$ ) で表される化合物は 0.5 ないし 5 モル当量、好ましくは 0.8 ないし 2 モル当量用いられる。このときの反応温度は、0 ないし 200℃、好ましくは 20 ないし 80℃である。用いられる塩基は一般式 (IIa-4) で表される化合物 1 モルに対し、0.5 ないし 5 モル等量、好ましくは 1 ないし 1.5 モル等量である。反応時間は 0.5 ないし 24 時間である。還元的アルキル化反応では、例えばエーテル系溶媒 (例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、炭化水素系溶媒 (例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン等)、アルコール系溶媒 (例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等) 等の溶媒中またはこれらの混合溶媒中、一般式 (IIa-4) で表される化合物またはその塩と一般式 ( $\text{OHC-D-COOR}$ ) で表される化合物またはその塩との間で、例えば接触還元や、水素化ホウ素ナトリウムあるいはシアノ水素化ホウ素ナトリウムの存在下、反応することによっても製造することができる。このとき、一般式 (IIa-4) で表される化合物またはその塩 1 モルに対し、一般式 ( $\text{OHC-D-COOR}$ ) で表される化合物またはその塩は、1 ないし 10 モル当量、好ましくは 1 ないし 2 モル当量、還元剤は 0.3 ないし 5 モル当量、好ましくは 0.5 ないし 1.5 モル当量用いる。このときの反応温度は、0 ないし 100℃、好ましくは 10 ないし 70℃であり、反応時間は、1 ないし 24 時間、好ましくは 3 ないし 15 時間である。

#### 【0039】

前記スキーム 2 における一般式 (IIa-8) で表される化合物またはその塩から一般式 (IIa-9) で表される化合物またはその塩への反応は、例えばエーテル系溶媒 (例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、ハロゲン系溶媒 (例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等)、炭化水素系溶媒 (例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン等)、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、エステル系溶媒 (酢酸エチル、酢酸メチル等)、アセトニトリル、水等の溶媒中、アシルクロリド (例えば、カルボン酸クロリド、スルホン酸クロリド等)、イソシアン酸エステル



あるいはカルボン酸等を反応させることにより製造することができる。一般式 (IIa-8) で示される化合物 1 モルに対し、アシルクロリドまたはイソシアン酸エステル 1 ないし 10 モル等量、好ましくは 1 ないし 2 モル等量、反応温度は -20 ないし 100℃、好ましくは 0 ないし 50℃であり、反応時間は 0.5 ないし 24 時間、好ましくは 1 ないし 3 時間である。必要により塩基存在下に反応を行ってもよい。

【0040】

前記スキーム 2 における一般式 (IIa-7) で表される化合物またはその塩、及び前記スキーム 3 における一般式 (IIa-10) で表される化合物またはその塩の製造法は、一般式 (IIa-6) で表される化合物またはその塩、及び (IIa-9) で表される化合物またはその塩を酸あるいは塩基で処理することにより製造することができる。すなわち、これらの化合物は、一般式 (IIa-6) または (IIa-9) で表される化合物またはその塩を、例えば鉍酸（例えば、硝酸、塩酸、臭化水素酸、ヨウ素酸、硫酸等）またはアルカリ金属水酸化物（例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、水酸化リチウム等）等の水溶液中、0 ないし 150℃、好ましくは 20 ないし 50℃の条件下で製造することができる。このときの酸及び塩基の強さとしては、1 ないし 10 規定前後がよく、好ましくは 4 ないし 10 規定である。このときの反応時間は、1 ないし 24 時間、好ましくは 2 ないし 10 時間である。

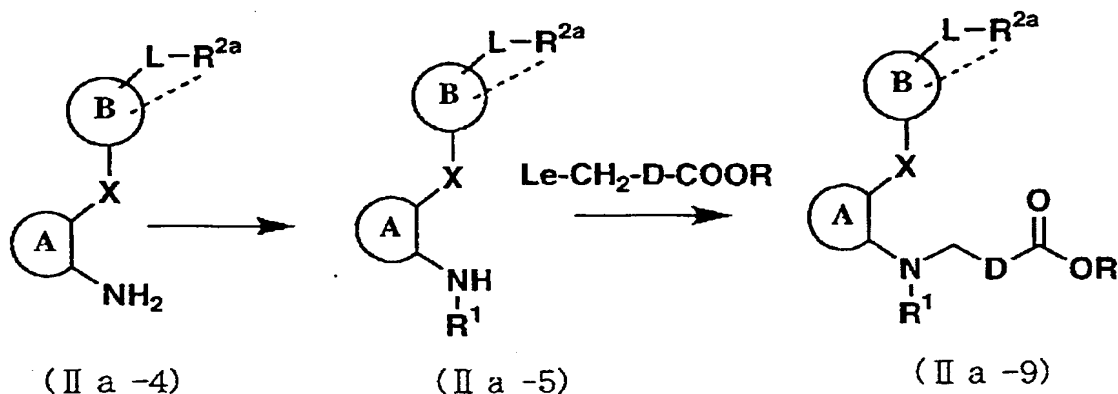
【0041】

前記スキーム 3 における一般式 (IIa-9) で表される化合物またはその塩は、次のスキーム 4 で例示するように、一般式 (IIa-4) で表される化合物またはその塩を一般式 (IIa-5) で表される化合物またはその塩と製造して、次に一般式 (IIa-5) で表される化合物またはその塩から一般式 (IIa-9) で表される化合物またはその塩を製造することもできる。一般式 (IIa-4) で表される化合物またはその塩を一般式 (IIa-5) で表される化合物またはその塩への反応は、前記スキーム 3 における一般式 (IIa-8) で表される化合物またはその塩を一般式 (IIa-9) で表される化合物またはその塩への反応の場合と同様の条件で行うことができる。また、一般式 (IIa-5) で表される化合物またはその塩と一般式 (Le-CH<sub>2</sub>

-D-COOR)との反応は、前記スキーム3における一般式(IIa-4)で表される化合物またはその塩と一般式(Le-CH<sub>2</sub>-D-COOR)との反応の場合と同様の条件で行うことができる。

【化13】

スキーム4



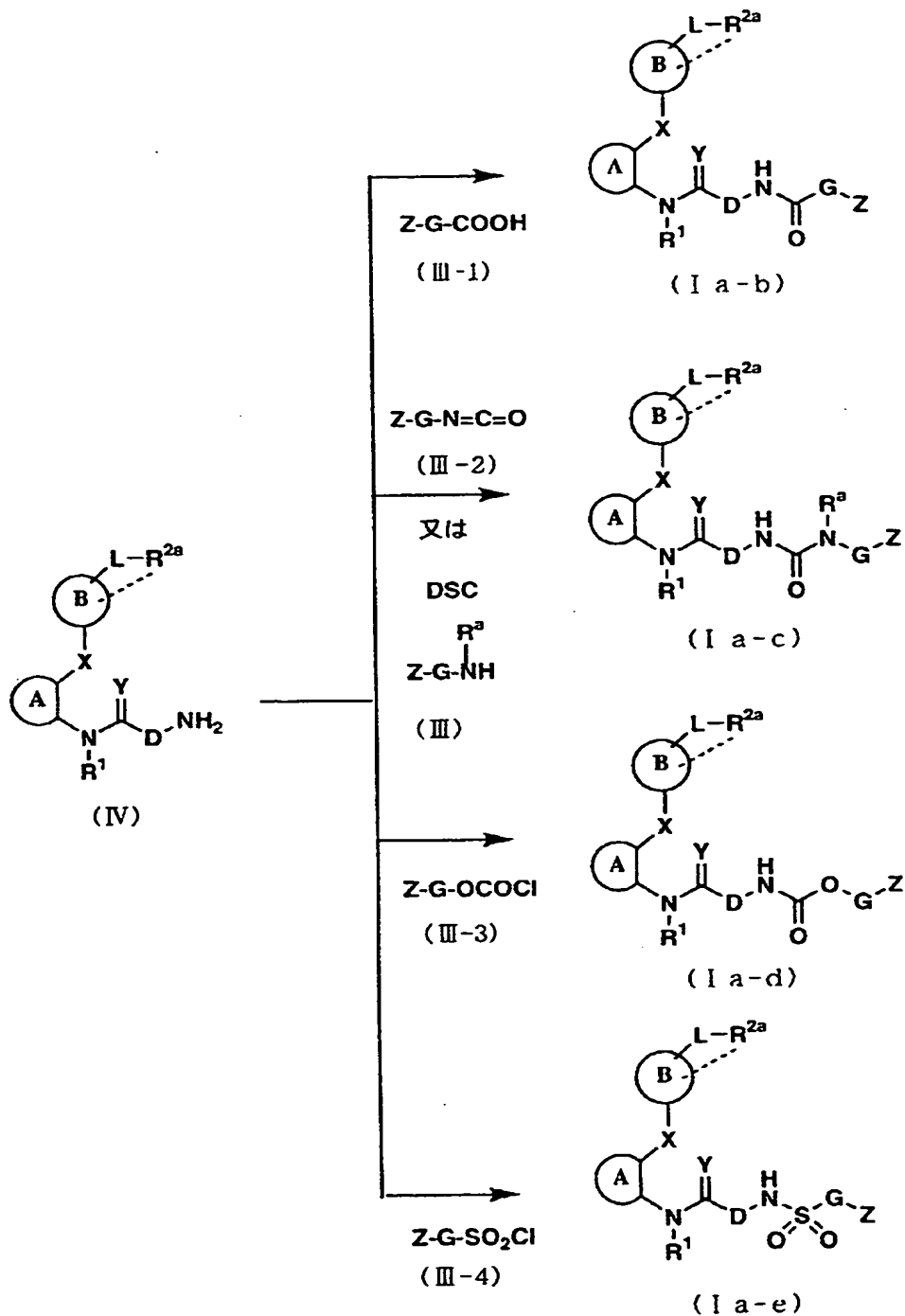
[式中の記号は前記と同意義を示す。]

【0042】

一般式(I)で表される化合物またはその塩のうち、一般式(Ia-b)、(Ia-c)、(Ia-d)、(Ia-e)で表される化合物またはその塩は次のスキーム5に例示した方法等で製造することができる。

【化 14】

スキーム 5



〔スキーム 5 中の記号は前記と同意義を示す。〕

前記スキーム 5 における一般式 (I a-b) で表される化合物またはその塩は、一般式 (IV) で表される化合物またはその塩と一般式 (III-1) で表される

化合物またはその塩とを反応させることにより製造することができる。この反応は、前記スキーム 1 に例示した、一般式 (I a-a) で表される化合物またはその塩の製造のときの一般式 (II a) で表される化合物またはその塩と一般式 (III) で表される化合物またはその塩との縮合反応と同様の条件等を用いる。

【0043】

前記スキーム 5 における一般式 (I a-c) で表される化合物またはその塩は、一般式 (IV) で表される化合物またはその塩と一般式 (III) で表される化合物と DSC (炭酸 N,N'-ジスクシンイミジル) 等の試薬あるいは (III-2) で表される化合物またはその塩とを反応させることにより製造することができる。この反応において、用いられる溶媒としては、例えばエーテル系溶媒 (例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、ハロゲン系溶媒 (例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等)、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド等が挙げられ、必要により塩基 (例えば、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチレンジアミン、テトラメチルエチレンジアミン等) が用いられる。この反応は、一般式 (IV) で表される化合物またはその塩 1 モルに対し、一般式 (III) で表される化合物と炭酸 N,N'-ジスクシンイミジル等の試薬、あるいは一般式 (III-2) で表される化合物またはその塩を、1 ないし 10 モル当量、好ましくは 1 ないし 2 モル当量用いる。このときの反応温度は、0 ないし 100℃、好ましくは 20 ないし 50℃であり、反応時間は、1 ないし 24 時間、好ましくは 3 ないし 10 時間である。

【0044】

前記スキーム 5 における一般式 (I a-d) で表される化合物またはその塩は、一般式 (IV) で表される化合物またはその塩と一般式 (III-3) で表される化合物またはその塩とを反応させることにより製造することができる。この反応において、用いられる溶媒としては、例えばエーテル系溶媒 (例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、ハロゲン系溶媒 (例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等)、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド等が挙げられ、必要により塩基 (例えば、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチレンジアミン、テトラメチルエチレンジアミ

ン等) が用いられる。この反応は、一般式 (IV) で表される化合物またはその塩 1 モルに対し、一般式 (III-3) で表される化合物またはその塩を、1 ないし 10 モル当量、好ましくは 1 ないし 2 モル当量用いる。このときの反応温度は、0 ないし 100℃、好ましくは 20 ないし 50℃であり、反応時間は、1 ないし 24 時間、好ましくは 3 ないし 10 時間である。

## 【0045】

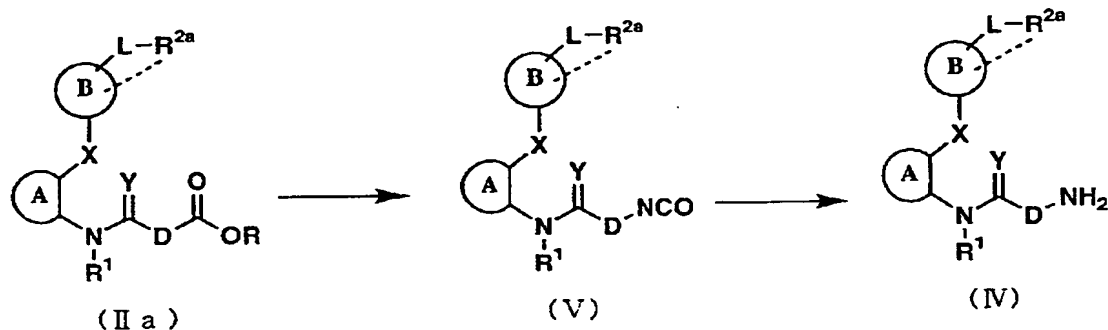
前記スキーム 5 における一般式 (Ia-e) で表される化合物またはその塩は、一般式 (IV) で表される化合物またはその塩と一般式 (III-4) で表される化合物またはその塩とを反応させることにより製造することができる。この反応は、例えばエーテル系溶媒 (例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、アルコール系溶媒 (例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等)、アセトン、ジメチルホルムアミド等の溶媒中、必要により塩基 (例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、トリエチルアミン等) の存在下に行うことができる。この反応は、一般式 (IV) で表される化合物またはその塩 1 モルに対し、一般式 (III-4) で表される化合物またはその塩を、1 ないし 10 モル当量、好ましくは 1 ないし 2 モル当量用いる。このときの反応温度は、0 ないし 100℃、好ましくは 20 ないし 50℃であり、反応時間は、1 ないし 24 時間、好ましくは 3 ないし 10 時間である。

## 【0046】

前記スキーム 5 における一般式 (IV) で表される化合物またはその塩は、次に示すスキーム 6 の方法によって製造できる。一般式 (IIa) で表される化合物またはその塩と、溶媒中、塩基の存在下で、ジフェニルホスホリルアジド等と反応させた後、得られたアシルアジド生成物を溶媒中クルチウス (Curtius) 転移反応によりイソシアン酸誘導体 (V) を製造中間体とし、これを酸で処理することにより製造することができる。また一般式 (IV) で表される化合物またはその塩は、次に示すスキーム 7 に示すようにイソシアン酸誘導体 (V) をカルバメート誘導体 (VI) にした後、一般式 (IV) で表される化合物またはその塩を製造することもできる。

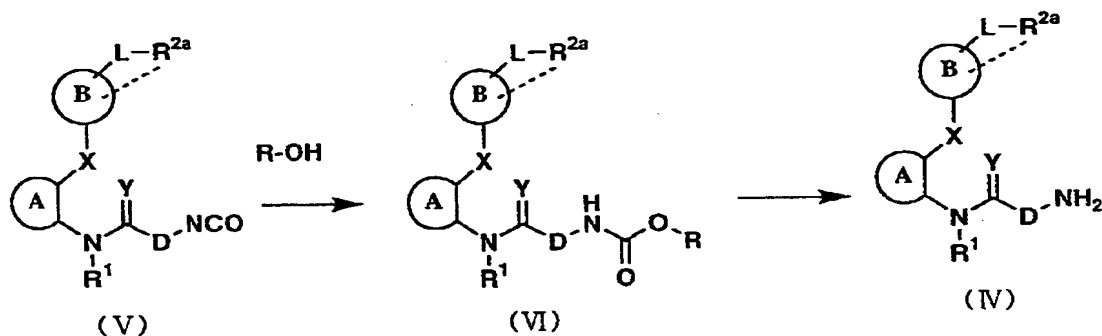
【化 15】

スキーム 6



【化 16】

スキーム 7



〔スキーム 6、スキーム 7 中の記号は前記と同意義を示す。〕

一般式 (IIa) で表される化合物またはその塩とジフェニルホスホリルアジドとの反応において用いられる溶媒としては、例えばエーテル系溶媒（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、ハロゲン系溶媒（例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等）、ジメチルホルムアミド等が挙げられる。このとき用いられる塩基としては、例えばトリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチレンジアミン、テトラメチルエチレンジアミン等が挙げられる。この反応は、一般式 (IIa) で表される化合物またはその塩 1 モルに対し、ジフェニルホスホリルアジドを 1 ないし 10 モル当量、好ましくは 1.5 ないし 3 モル当量用いる。このときの反応温度は、-20 ないし 50℃、好ましくは 0 ないし 20℃であり、反応時間は、0.5 ないし 5 時間、

好ましくは1ないし2時間である。

## 【0047】

以上の反応により得られた生成物をクルチウス転移反応する場合、用いる溶媒としては、例えば炭化水素系溶媒(例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等)、エーテル系溶媒(例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、ハロゲン系溶媒(例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等)、ジメチルホルムアミド等が挙げられる。反応温度は50ないし200℃、好ましくは80ないし150℃であり、反応時間は0.5ないし12時間、好ましくは1ないし3時間である。

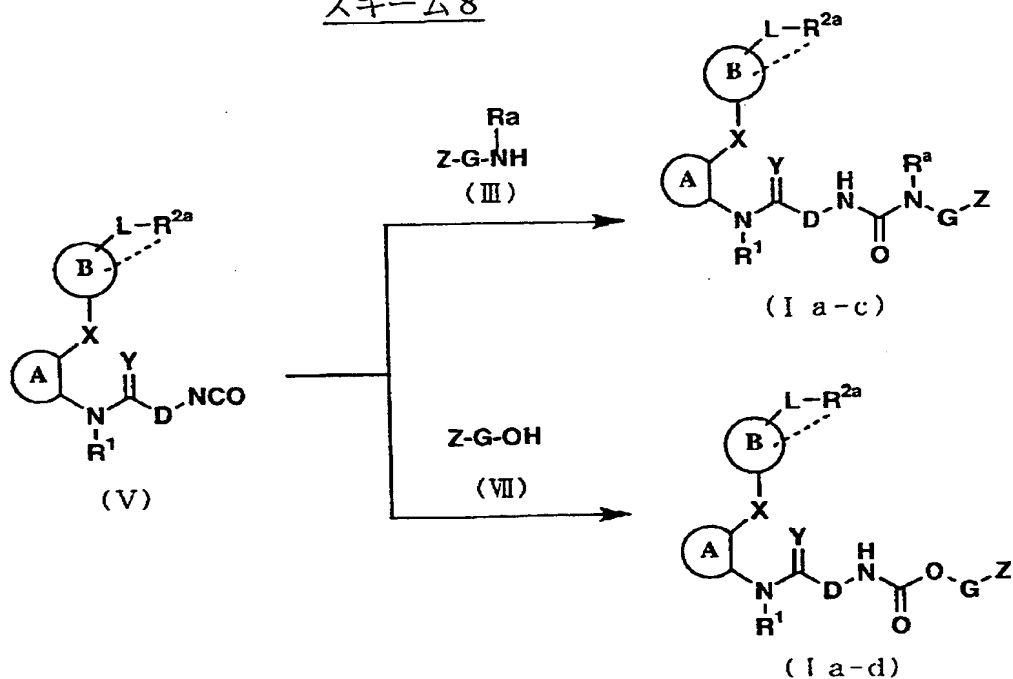
以上の反応により得られた生成物を酸で処理する場合、用いる溶媒としては、例えば水、ジオキサン、ジメチルホルムアミド等が挙げられ、用いる酸としては、例えば硫酸、塩酸、硝酸、臭化水素酸等の鉱酸が挙げられる。このときの反応温度は、20ないし200℃、好ましくは50ないし100℃であり、反応時間は0.5ないし5時間、好ましくは1ないし2時間である。

## 【0048】

前記【化14】における一般式(Ia-c)あるいは一般式(Ia-d)で表される化合物またはその塩は、次に示すスキーム8に例示するように、スキーム6における一般式(V)で表されるイソシアン酸誘導体(V)と一般式(III)あるいは一般式(VII)で表される化合物とを反応させることにより製造することができる。この場合の一般式(V)で表されるイソシアン酸誘導体(V)と一般式(III)あるいは一般式(VII)で表される化合物との反応は、前記スキーム5における一般式(IV)で表される化合物またはその塩と一般式(III-2)で表される化合物との反応の場合と同条件で行う個とができる。

【化 17】

スキーム 8



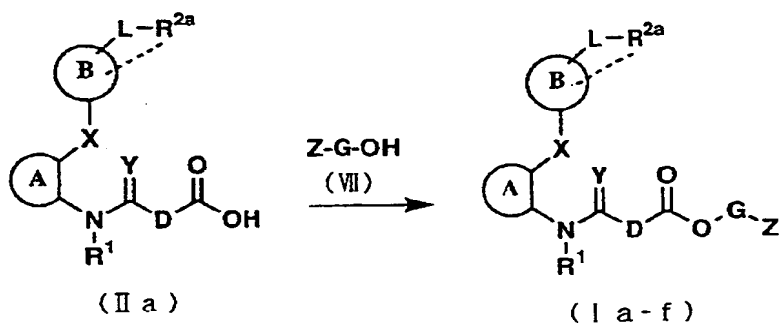
〔スキーム 8 中の記号は前記と同意義を示す。〕

【0049】

一般式 (I) で表される化合物またはその塩のうち、一般式 (I a-f) で表される化合物またはその塩は、次のスキーム 9 に例示する方法により、一般式 (IIa) で表される化合物またはその塩と一般式 (VII) で表される化合物またはその塩とを反応させることにより製造することができる。

【化 18】

スキーム 9





〔スキーム 9 中の記号は前記と同意義を示す。〕

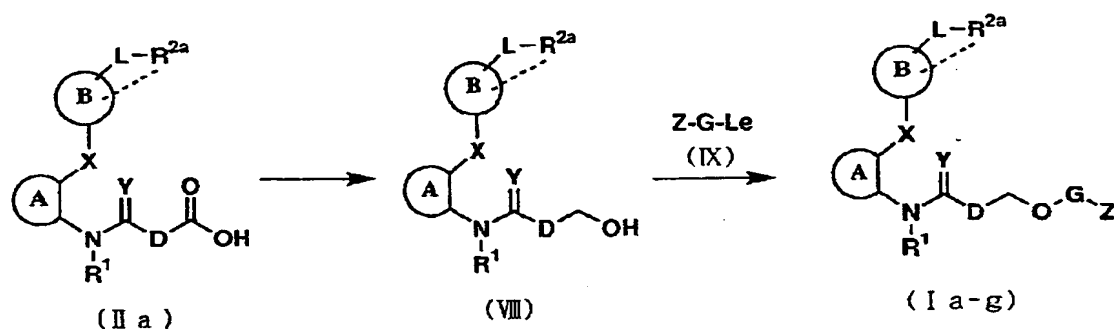
一般式 (I a-f) で表される化合物またはその塩は、例えば一般式 (IIa) で表される化合物またはその塩と一般式 (VII) で表される化合物またはその塩とを溶媒中、必要により塩基の存在下、縮合剤を用いることによって製造することができる。用いられる溶媒としては、例えばエーテル系溶媒（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、ハロゲン系溶媒（例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等）、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド等が挙げられる。用いられる塩基としては、例えばトリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチレンジアミン、テトラメチルエチレンジアミン等が挙げられる。用いられる縮合剤としては、例えばペプチド合成に用いられる縮合剤等が挙げられ、具体的には、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、シアノりん酸ジエチル、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド等が挙げられる。この反応は、一般式 (IIa) で表される化合物またはその塩 1 モルに対し、一般式 (VII) で表される化合物またはその塩を、0.5 ないし 2 モル当量、好ましくは 1 ないし 1.2 モル当量用い、縮合剤を、0.5 ないし 5 モル当量、好ましくは 1 ないし 2 モル当量用いる。このときの反応温度は、0 ないし 100℃、好ましくは 20 ないし 50℃であり、反応時間は、0.5 ないし 24 時間、好ましくは 1 ないし 5 時間である。

#### 【0050】

一般式 (I) で表される化合物またはその塩のうち、一般式 (I a-g) で表される化合物またはその塩は、次のスキーム 10 で示した方法により、一般式 (VI II) で表される化合物またはその塩と一般式 (IX) で表される化合物またはその塩とを反応させることにより製造することができる。

【化 19】

スキーム 10



〔スキーム 10 中の記号は前記と同意義を示す。〕

一般式 (VIII) で表される化合物またはその塩は、一般式 (IIa) で表される化合物またはその塩を、クロロ炭酸エチル等との反応により混合酸無水物とし、例えばプロトン性溶媒（例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等）、もしくは非プロトン性溶媒（例えば、エチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）の溶媒中、例えば金属水素錯化合物（例えば、水素化アルミニウムリチウム、水素化アルミニウムナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム等）で処理することにより製造することができる。この金属水素錯化合物は、一般式 (IIa) で表される化合物またはその塩 1 モルに対して、0.3 ないし 5 モル当量、好ましくは 0.5 ないし 2 モル当量用いられる。このときの反応温度は、-20 ないし 100℃、好ましくは 0 ないし 20℃であり、反応時間は、0.5 ないし 10 時間、好ましくは 1 ないし 3 時間である。

【0051】

一般式 (VIII) で表される化合物またはその塩と一般式 (IX) で表される化合物またはその塩との反応において、用いられる溶媒としては、例えば非プロトン性溶媒（例えば、エチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド等）等であり、必要に応じて、例えば無機塩基（例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等）、有機塩基（例えば、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチレンジアミン、テトラメチルエチレンジアミン等）、水素化ナトリウム、フッ化セシウム等をを用いてもよい。この反応は、一般式 (VIII) で表される

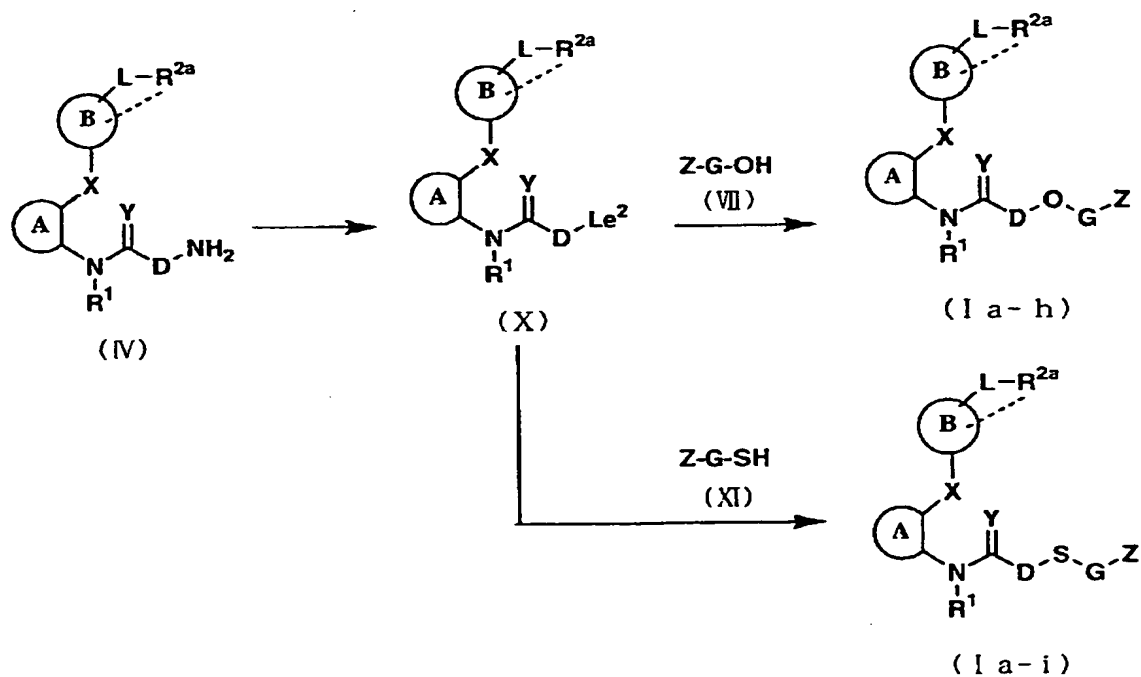
化合物またはその塩 1 モルに対して、一般式 (IX) で表される化合物またはその塩を、0.5 ないし 5 モル当量、好ましくは 1 ないし 2 モル当量用いる。このときの反応温度は、0 ないし 200℃、好ましくは 20 ないし 100℃であり、反応時間は、10 分ないし 5 時間、好ましくは 30 分ないし 2 時間である。

【0052】

一般式 (I) で表される化合物またはその塩のうち、一般式 (Ia-h) あるいは一般式 (Ia-i) で表される化合物またはその塩は、次のスキーム 11 に示した方法等により、一般式 (X) で表される化合物またはその塩と一般式 (VII) あるいは一般式 (XI) で表される化合物またはその塩とを反応させることにより製造することができる。

【化 20】

スキーム 11



〔式中、Le<sup>2</sup>はハロゲン（例えば、塩素、臭素、ヨウ素等）、その他の記号は前記と同意義を示す。〕

【0053】

一般式 (X) で表される化合物またはその塩は、一般式 (IV) で表される化合

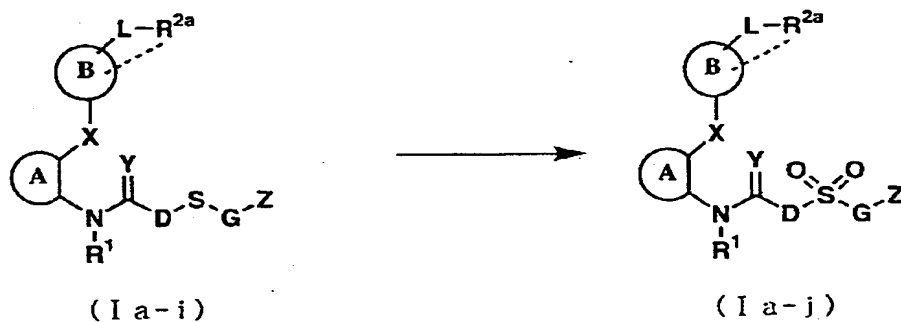
物またはその塩を、例えば塩酸、臭化水素酸またはヨウ化水素酸中で、亜硝酸ナトリウムでジアゾ化した後、加熱することにより製造することができる。このときの反応温度は、20ないし200℃、好ましくは50ないし100℃であり、反応時間は、5分ないし2時間、好ましくは15ないし30分程度である。一般式(X)で表される化合物またはその塩と一般式(VII)あるいは一般式(XI)で表される化合物またはその塩との、反応は、一般式(Ia-g)で表される化合物またはその塩を製造する場合の、一般式(VIII)で表される化合物またはその塩と一般式(IX)で表される化合物またはその塩との反応と同様の条件で行うことができる。

【0054】

一般式(I)で表される化合物またはその塩のうち、一般式(Ia-j)で表される化合物またはその塩は、次のスキーム12に示したように、一般式(Ia-i)で表される化合物またはその塩を酸化することにより製造することができる。

【化21】

スキーム 12



〔スキーム12中の記号は前記と同意義を示す。〕

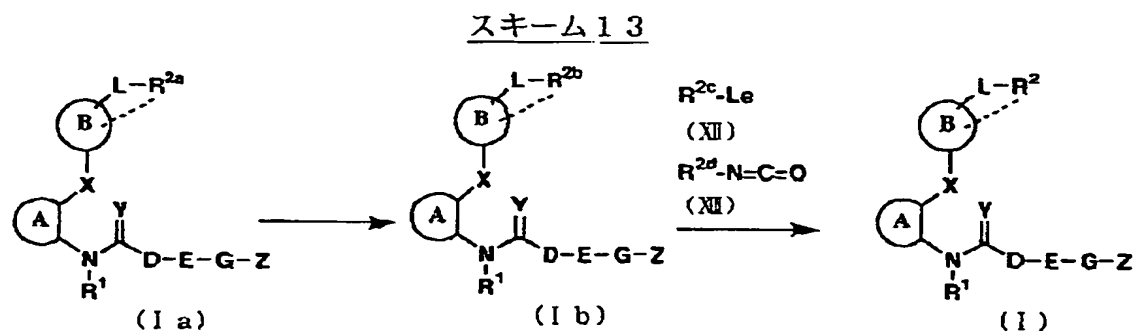
この反応は、例えばエーテル系溶媒（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、炭化水素系溶媒（例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン等）、ハロゲン系溶媒（例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等）、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド等の溶媒中、メタクロロ過安息香酸を一般式(Ii)で表される化合物またはその塩1モルに

対し、1ないし5モル当量、好ましくは2ないし3モル当量用いる。このときの反応温度は、0ないし100℃、好ましくは0ないし30℃であり、反応時間は、1ないし10時間、好ましくは1ないし2時間である。

【0055】

一般式(I)で表される化合物またはその塩及び一般式(Ib)で表される化合物またはその塩は、次のスキーム13に例示するように、一般式(Ia)で表される化合物またはその塩の保護基を、自体公知の方法によって除去することにより製造することができる。また、一般式(I)で表される化合物またはその塩は、一般式(Ib)で表される化合物またはその塩と、一般式(XII)または(XIII)で表される化合物またはその塩とを反応させることにより製造することができる。

【化22】



[スキーム13中、R<sup>2b</sup>は脱保護されたR<sup>2a</sup>、R<sup>2c</sup>及びR<sup>2d</sup>はそれぞれ置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、水素またはアシル基、その他の記号は前記と同意義を示す。]

保護基の除去において、保護基がt-ブトキシカルボニル基、トリチル基、ベンジルオキシカルボニル基の場合、例えばエーテル系溶媒(例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、アルコール系溶媒(例えば、メタノール、エタノール、プロパノール等)、ハロゲン系溶媒(例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等)等の溶媒中、例えば塩化水素、臭化水素、塩酸、臭酸、硝酸、硫酸、トリフルオロ酢酸等の酸で処理することにより保護基を除去することができる。また、保護基がベンジルオキシカルボニル基の

場合、例えばエーテル系溶媒（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、アルコール系溶媒（例えば、メタノール、エタノール、プロパノール等）、ジメチルホルムアミド、酢酸エチルエステル、酢酸等の溶媒中、例えばパラジウム系触媒（例えば、金属パラジウム、パラジウム／炭素触媒等）を用いて加水分解することにより保護基を除去することができる。この反応において、酸処理を行う場合、反応温度は、 $-20$ ないし $100^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0$ ないし $30^{\circ}\text{C}$ であり、反応時間は、 $0.1$ ないし $5$ 時間、好ましくは $0.5$ ないし $1$ 時間である。この反応において、加水分解する場合、反応温度は、 $-20$ ないし $150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0$ ないし $50^{\circ}\text{C}$ であり、反応時間は、 $0.1$ ないし $10$ 時間、好ましくは $0.5$ ないし $3$ 時間であり、水素圧は $1$ ないし $100$ 気圧、好ましくは $1$ ないし $3$ 気圧である。このとき用いる触媒は、一般式 (I a) で表される化合物またはその塩  $1$  モルに対し、 $0.001$ ないし $0.5$ モル当量、好ましくは $0.01$ ないし $0.1$ モル当量である。

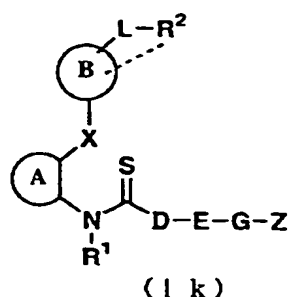
## 【0056】

一般式 (I b) で表される化合物またはその塩と一般式 (XII) で表される化合物またはその塩との反応は、前記スキーム 2 における、一般式 (IIa-4) で表される化合物またはその塩と一般式  $\text{R}^1\text{-Le}$  で表される化合物またはその塩との反応と同様の条件で行うことができる。また、一般式 (I b) で表される化合物またはその塩と一般式 (XIII) で表される化合物またはその塩との反応は、前記スキーム 5 における、一般式 (IV) で表される化合物またはその塩と一般式 (II I-2) で表される化合物またはその塩とを反応させ、一般式 (I a-c) で表される化合物またはその塩を製造するのと同様の条件で行うことができる。

## 【0057】

一般式 (I) で表される化合物またはその塩のうち、一般式 (I k) :

【化 23】



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩は、一般式 (I) において、X が酸素原子である化合物またはその塩を、例えばエーテル系溶媒 (例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、炭化水素系溶媒 (例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン等)、アルコール系溶媒 (例えば、メタノール、エタノール、プロパノール等)、ハロゲン系溶媒 (例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等)、ヘキサメチルホスホリクトリアミド、ジメチルスルホキシド等の溶媒中、ローソン試薬や五硫化リンを反応させることにより製造することができる。このとき用いられるローソン試薬又は五硫化リンは、一般式 (I) において、X が酸素原子である化合物またはその塩 1 モルに対し、1 ないし 10 モル当量、好ましくは 1 ないし 3 モル当量である。このときの反応温度は、0 ないし 150℃、好ましくは 50 ないし 100℃であり、反応時間は、1 ないし 24 時間、好ましくは 3 ないし 10 時間である。

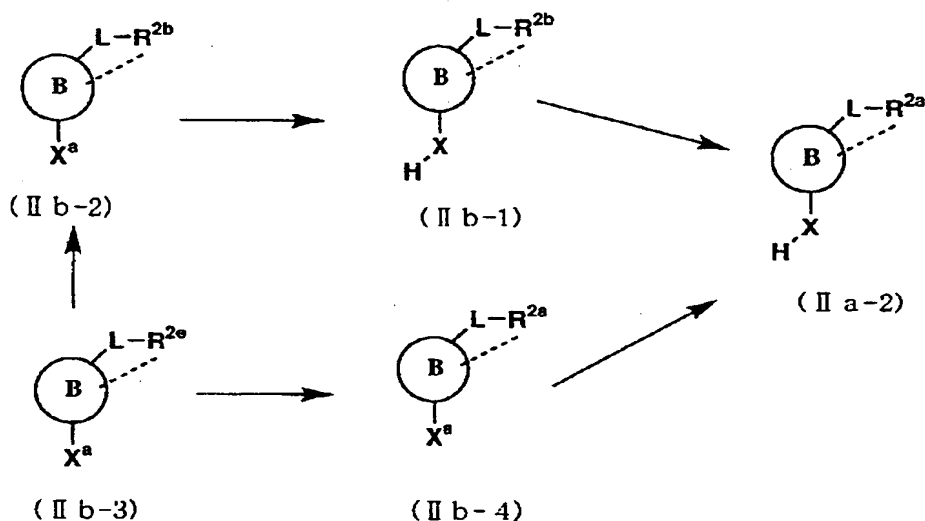
【0058】

前記スキーム 2 における一般式 (IIa-2) で表される化合物またはその塩は、次のスキーム 14 に例示するように、一般式 (IIb-1) で表される化合物またはその塩を有機合成の分野で公知の方法によって保護基を結合させることにより製造するか、あるいは一般式 (IIb-4) で表される化合物またはその塩から有機合成の分野で公知の方法により置換基  $X^a$  を置換基  $H-X$  に変換することにより製造することができる。また一般式 (IIb-1) で表される化合物またはその塩は一般式 (IIb-2) で表される化合物またはその塩から有機合成の分野で公知の方法により置換基  $X^a$  を置換基  $H-X$  に変換することにより製造できる。一般式 (IIb-2) で表される化合物またはその塩は一般式 (IIb-3) で表される化合物または

その塩から有機合成の分野で公知の方法により置換基  $R^{2e}$  を置換基  $R^{2b}$  に変換することにより製造することができる。一般式(IIb-4)で表される化合物またはその塩は一般式(IIb-3)で表される化合物またはその塩から有機合成の分野で公知の方法により置換基  $R^{2e}$  を置換基  $R^{2a}$  に変換することにより製造することができる。

【化 24】

スキーム 14



[式中、 $R^{2b}$ は脱保護された $R^{2a}$ 、 $R^{2e}$ は $R^{2a}$ あるいは $R^{2b}$ に変換可能な置換基、 $X^a$ は $H-X$ に変換可能な置換基、その他の記号は前記と同意義を示す。]

【0059】

本発明の原料化合物及び製造中間体は、塩を形成していてもよく、反応が進行するかぎりにおいては、特に限定されるものではない。これらの化合物の塩としては、例えば無機酸塩（例えば、塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩等）、有機酸塩（例えば、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、プロピオン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、りんご酸塩、乳酸塩、蔞酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等）、アルカリ金属塩（例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等）、アルカリ土類金属塩（例えば、カルシウム塩、マグネシウム塩等）、有機塩基塩（例えば、トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピペリジン塩、エタノールアミン塩等）、ア



ルミニウム塩、アンモニウム塩等が用いられる。また、本発明の原料化合物及び製造中間体は、常法にしたがって単離することができるが、単離することなくそのまま次の反応工程の原料として用いることもできる。

前記本発明の各反応において、化合物が置換基としてアミノ基、カルボキシル基、ヒドロキシ基を有する場合、これらの基にペプチド化学等で一般的に用いられているような保護基が導入されていてもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

アミノ基の保護基としては、例えばホルミル基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基（例えば、アセチル、エチルカルボニル等）、ベンジル基、*t*-ブチルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、フェニルカルボニル基、 $C_{1-6}$ アルキルオキシ-カルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル等）、 $C_{7-10}$ アラルキル-カルボニル基（例えば、ベンジルカルボニル等）、トリチル基、フタロイル基、*N*, *N*-ジメチルアミノメチレン基等が用いられる。これらの基は1ないし3個のハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素等）、ニトロ基等で置換されていてもよい。

#### 【0060】

カルボキシル基の保護基としては、例えば $C_{1-6}$ アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*t*-ブチル等）、フェニル基、シリル基、ベンジル基、アリル基等が用いられる。これらの基は1ないし3個のハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素等）、ニトロ基等で置換されていてもよい。

ヒドロキシ基の保護基としては、例えばメトキシメチル基、アリル基、*t*-ブチル基、 $C_{7-10}$ アラルキル基（例えば、ベンジル等）、ホルミル基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基（例えば、アセチル、エチルカルボニル等）、ベンゾイル基、 $C_{7-10}$ アラルキル-カルボニル基（例えば、ベンジルカルボニル等）、ピラニル基、フラニル基、トリアルキルシリル基等が用いられる。これらの基は、1ないし3個のハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素等）、 $C_{1-6}$ アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*t*-ブチル等）

、フェニル基、 $C_{7-10}$ アラルキル基（例えば、ベンジル等）、ニトロ基等で置換されているもよい。

これらの保護基の除去方法としては、自体公知またはこれに準じる方法が用いられるが、例えば酸、塩基、還元、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム等を使用する方法等が用いられる。

前記本発明の各反応によって化合物が遊離の状態を得られる場合には、常法に従って塩に変換してもよく、また塩として得られる場合には、常法に従って遊離体またはその他の塩に変換することもできる。

かくして得られる本発明の化合物 (I) またはその塩は、公知の手段、例えば転溶、濃縮、溶媒抽出、分留、結晶化、再結晶、クロマトグラフィー等により反応溶媒から単離、精製することができる。

なお、本発明の化合物 (I) またはその塩がジアステレオマー、コンフォーマー等として存在する場合には、所望により、通常分離、精製手段によりそれぞれを単離することができる。また、本発明の化合物 (I) またはその塩がラセミ体である場合には、通常光学分割手段により d 体、l 体に分離することができる。

#### 【0061】

本発明の化合物 (I) が、塩基性基を含む場合は、自体公知またはそれに準じた方法により、医薬的に許容される酸付加塩として得ることができる。このような酸付加塩を形成させるために用いられる酸としては、例えば無機酸（例えば、塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸等）、有機酸（例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、プロピオン酸、クエン酸、酒石酸、りんご酸、乳酸、蔞酸、メタンサルホン酸、p-トルエンサルホン酸等）及びアミノ酸（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸等）等が挙げられる。また、本発明の化合物 (I) が、酸性基を含む場合は、自体公知またはそれに準じた方法により、医薬的に許容される塩基との塩とすることができる。このような塩基との塩を形成させるために用いられる塩基としては、例えばアルカリ金属（例えば、ナトリウム、カリウム等）、アルカリ土類金属（例えば、カルシウム、マグネシ

ウム等)、有機塩基(例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピペリジン、エタノールアミン等)、アルミニウム、アンモニウム等が挙げられる。

#### 【0062】

本発明の化合物(I)またはその塩は、毒性が低く、副作用も少なく、哺乳動物(例えば、ヒト、ウシ、ウマ、イヌ、ネコ、サル、マウス、ラット等、特にヒト)の様々な予防薬として、診断薬として、あるいは治療薬として用いることができる。本発明の化合物(I)またはその塩は、様々なホルモン、増殖因子、生理活性物質等の産生あるいは分泌を抑制あるいは調節する。ホルモンとしては、例えば成長ホルモン(GH)、甲状腺刺激ホルモン(TSH)、プロラクチン、インスリン、グルカゴン等が挙げられる。増殖因子としては、例えばIGF-1等が挙げられる。生理活性物質としては、例えばバソアクティブインテスティナルポリペプチド(VIP)、ガストリン、グルカゴン様ペプチド-1、アミリン、サブスタンスP、CGRP、CCK(コレシストキニン)、アミラーゼ等が挙げられる。また、前記「生理活性物質」にはインターロイキン類やTNF- $\alpha$ 等のサイトカインが含まれる。また、これらの化合物はソマトスタチンが関与する様々な細胞内情報伝達系を介して作用する。これらの細胞内情報伝達系としては、アデニレートシクラーゼ、K<sup>+</sup>チャンネル、Ca<sup>2+</sup>チャンネル、蛋白質脱リン酸化、ホスホリパーゼC/イノシトール3-リン酸産生系、MAPキナーゼ、Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>交換系、ホスホリパーゼA2、NF- $\kappa$ B等の転写因子が関与する細胞内情報伝達系等が含まれる。また、これらの化合物及びその塩はソマトスタチンが関与する直接的あるいは間接的な細胞増殖抑制作用あるいはアポトーシス作用を調節する。

#### 【0063】

したがって、本発明の化合物(I)またはその塩は、これらのホルモン、増殖因子、生理活性物質等の産生あるいは分泌の異常を伴う疾患、これら細胞内情報伝達系の異常(例えば過度の亢進あるいは抑制を伴う疾患)、あるいは細胞増殖制御の異常を伴う疾患に有用である。具体的には、例えば(1)先端巨大症、TSH産生腫瘍、非分泌性(非機能性)下垂体腫瘍、異所性ACTH(アドレノコ

ルチコトロピン) 産生腫瘍、髄様甲状腺癌、VIP 産生腫瘍、グルカゴン産生腫瘍、ガストリン産生腫瘍、インスリノーマ、カルチノイド等の腫瘍の治療薬、(2) インスリン依存性あるいは非依存性糖尿病あるいはこれらの糖尿病に関連した種々の疾患、例えば糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害、ドーン症候群、起立性低血圧症等の治療薬、(3) 高インスリン血症の改善あるいは食欲の抑制等による肥満、過食症等の治療薬、(4) 消化管における外分泌を抑制あるいは調節することから、例えば急性膵炎、慢性膵炎、膵臓・腸フィステル、出血性潰瘍、消化性潰瘍、胃炎、胃酸過多症等の治療薬、(5) ヘリコバクター・ピロリ菌感染に伴う様々な症状の改善剤、例えばガストリン分泌昂進の抑制剤、(6) 内視鏡胆道膵管造影に伴うアミラーゼの分泌抑制剤、さらには膵臓外科手術の予後治療薬、(7) 小腸の吸収能低下、分泌昂進あるいは消化管の運動能異常に起因する下痢(例えば、short bowel 症候群等)、癌化学療法等の薬物に起因する下痢、先天性小腸萎縮に起因する下痢、VIP 産生腫瘍等の神経内分泌腫瘍に起因する下痢、AIDS に起因する下痢、骨髓移植等に伴う対宿主移植片反応に起因する下痢、糖尿病に起因する下痢、腹腔神経叢遮断に起因する下痢、全身性硬化症に起因する下痢及び好酸球増加症に起因する下痢等の治療薬、(8) ダンピング症候群、過敏性大腸炎、クローン病、炎症性腸疾患等の治療薬、(9) インスリンまたはIGF-1 またはその他の増殖因子に増殖依存性を有する種々の癌、またはその他の理由に起因する細胞増殖抑制の異常による腫瘍あるいは癌(例えば、甲状腺癌、大腸癌、乳癌、前立腺癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、膵臓癌、胃癌、胆管癌、肝臓癌、膀胱癌、卵巣癌、子宮癌、メラノーマ、骨肉腫、軟骨肉腫、悪性褐色細胞腫、神経芽細胞腫、脳腫瘍、胸腺腫、腎臓癌等)、白血病(例えば、好塩基性白血球の白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、ホジキン病、非ホジキン性リンパ腫等)等の治療薬(これらの癌に用いられる治療薬は、単独または他の制癌剤、例えばタモキシフェン、LHRH アゴニスト、LHRH アンタゴニスト、インターフェロナー $\alpha$ 、インターフェロナー $\beta$  及びインターフェロナー $\gamma$ 、インターロイキン-2 等と併用して用いることができる)、(10) 肥大性心筋症、動脈硬化、心弁膜症、心筋梗塞(特に、経皮経管冠動脈形成術後の心筋梗塞)、再血管形成の予防・治療薬、(11) 食道静

脈瘤出血、肝硬変、末梢血管疾患の治療薬、(12)免疫系に作用する生理活性物質(例えば、サブスタンスP、タヒキニン、サイトカイン等)の分泌の抑制あるいは調節することから、例えば全身性または局所性の炎症に伴う疾患、例えば、多発性動脈炎、リュウマチ性関節炎、乾せん、日焼け、湿疹、アレルギー(例えば、喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎等)等の治療薬、(13)神経調節因子の産生・分泌に影響を及ぼすことから、例えば痴呆症(例えば、アルツハイマー病、アルツハイマー型老年期痴呆、血管性・多発性痴呆等)、頭痛、片頭痛、精神分裂症、てんかん、うつ病、一般不安障害、睡眠障害、多発性硬化症等の治療薬、(14)鎮痛薬、(15)急性バクテリア髄膜炎、急性ウイルス脳炎、成人呼吸促迫症候群、バクテリア肺炎、重症全身性真菌感染症、結核、脊髄損傷、骨折、肝不全、肺炎、アルコール性肝炎、A型肝炎、B型肝炎、C型肝炎、AIDS感染症、ヒトパピローマウイルス感染症、インフルエンザ感染症、癌転移、多発性骨髄腫、骨軟化症、骨粗鬆症、骨ペーチェット症、逆流性食道炎、腎炎、腎不全、敗血症、敗血症ショック、高カルシウム血症、高コレステロール血症、高グリセリド血症、高脂血症、全身性エリテマトーサス、一過性脳虚血発作、アルコール性肝炎等の治療薬、(16)臓器移植、火傷、創傷、脱毛症等の治療、(17)眼疾患(例えば、緑内障等)、(18)本化合物に直接あるいは適当なスペーサーを介して放射性物質(例えば、 $^{123}\text{I}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{111}\text{In}$ 等)を導入し、ソマトスタチン受容体を有する腫瘍のイメージング、及び(19)本化合物に直接あるいは適当なスペーサーを介して制癌剤を導入し、ソマトスタチン受容体を有する腫瘍のターゲッティング等に用いることができる。

#### 【0064】

本発明の化合物(I)またはその塩は、原末のままでも用いられるが、通常、適量の医薬製剤用担体とともに、常法に従って製剤化される。該「医薬製剤用担体」としては、例えば賦形剤(例えば、炭酸カルシウム、カオリン、炭酸水素ナトリウム、乳糖、D-マンニトール、澱粉類、結晶セルロース、タルク、グラニュー糖、多孔性物質等)、結合剤(例えば、デキストリン、ゴム類、アルファ化澱粉、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、プルラン等)、増粘剤(例えば、天然ガム類、セルロース誘導体、ア

クリル酸誘導体等)、崩壊剤(例えば、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、部分アルファ化澱粉等)、溶剤(例えば、注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油等)、分散剤(例えば、ツイーン 80、HCO 60、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム等)、溶解補助剤(例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等)、懸濁化剤(例えば、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、塩化ベンザルコニウム、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシメチルセルロース等)、無痛化剤(例えば、ベンジルアルコール等)、等張化剤(例えば、塩化ナトリウム、グリセリン等)、緩衝剤(例えば、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩等)、滑沢剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、澱粉、安息香酸ナトリウム等)、着色剤(例えば、タール色素、カラメル、三二酸化鉄、酸化チタン、リボフラビン類等)、矯味剤(例えば、甘味類、香料等)、安定剤(例えば、亜硫酸ナトリウム、アスコルビン酸等)及び保存剤(例えば、パラベン類、ソルビン酸等)等が用いられる。前記医薬製剤用担体を含んでもよい本発明の医療用の予防・治療剤は、各種疾病を予防・治療するために必要な量の本発明の化合物(I)またはその医薬的に許容される塩を含有する。本発明の化合物(I)またはその医薬的に許容される塩の本発明製剤中の含有量は、通常、製剤全体の0.1ないし100重量%である。剤型の具体例としては、例えば錠剤(糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む)、丸剤、カプセル剤(マイクロカプセルを含む)、顆粒剤、細粒剤、散剤、点滴剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤、注射剤、吸入剤、軟膏剤、座剤、トローチ剤、パップ剤等が用いられる。これらの製剤は常法(例えば、日本薬局方第12改正に記載の方法等)に従って調製される。

#### 【0065】

本発明中の主な製剤の製造法を以下に示すが、もちろんこれらに限定されるものではない。

#### (1) 錠剤

本発明の化合物をそのまま、または賦形剤、結合剤、崩壊剤もしくはそのほかの適当な添加剤を加えて均等に混和したものを、適当な方法で顆粒状とした後、滑沢剤等を加え、圧縮成型する。次いで、必要により、味のマスキング、腸溶性あるいは持続性等の目的のために、適当なコーティング剤で剤皮を施されているもよい。

#### (2) 注射剤

本発明の化合物の一定量を、必要により安定剤、溶解補助剤、懸濁化剤、乳化剤、緩衝剤、保存剤等を加えて、注射用水等に溶解、懸濁もしくは乳化して一定用量とする。

#### (3) 座剤

油脂性基剤、水溶性基剤またはそのほかの適当な物質を基剤とし、必要ならば乳化剤、懸濁剤等を加え、これに本発明の化合物を加え、混和して均等にした後、適当な形状とする。

#### (4) カプセル剤

本件の化合物及び適当な賦形剤等の添加剤を均等に混和したものの、または適当な方法で粒状としたものの、もしくは粒状としたものに適当なコーティング剤で剤皮を施したものを、そのまままたは軽くカプセルに充填する。

#### 【0066】

本発明の医薬製剤は、低毒性で安全性が高く、優れたソマトスタチン受容体作動作用を有するので、前記疾患の予防・治療薬として有用である。

前記医薬製剤における本発明の化合物の使用量は、選択される化合物、投与対象に選ばれる動物種、その投与回数等により変化するが、広範囲にわたって有効性を発揮する。例えば、成人の先端巨大症患者、糖尿病合併症、難治性下剤、糖尿病または肥満に対して、本発明の医薬製剤を経口投与する場合の一日当たりの投与量は、本発明の化合物(I)の有効量として、通常、約0.001ないし約20mg/kg体重、好ましくは、約0.2ないし約3mg/kg体重であるが、非経口投与の場合、他の活性成分との合剤あるいは他の医薬製剤と併用される場合は、一般にこれらの投与量より少ない値になる。しかし、実際に投与される

化合物の量は、化合物の選択、各種製剤形態、患者の年齢、体重、性別、疾患の程度、投与経路、その投与を実施する期間及び間隔等の状況によって決定されるものであり、医者の判断によって随時変更が可能である。

前記医薬製剤の投与経路は、種々の状況により特に制限されないが、例えば経口あるいは非経口経路で投与することができる。ここで使用される「非経口」には、静脈内、筋肉内、皮下、鼻腔内、直腸内、腔内及び腹腔内等への投与を含む。前記医薬製剤の投与期間及び間隔は、種々の状況に応じて変更されるものであり、医師の判断により随時判断されるものであるが、分割投与、連日投与、間歇投与、短期大量投与、反復投与等の方法がある。例えば、経口投与の場合は、1日1ないし数回（特に1日1ないし3回）に分割して投与することが望ましい。また、長時間かけて点滴静注することも可能である。

#### 【0067】

##### 【発明の実施の形態】

本発明は、さらに下記の実施例、実験例で詳しく説明されるが、これらの例は単なる実施であって本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。参考例、実施例中の略号は次の意味を有する。

s : シングレット、d : ダブレット、t : トリプレット、q : クワルテット、  
dd : ダブルダブレット、dt : ダブルトリプレット、m : マルチプレット、b  
s : 幅広いシングレット、J : カップリング定数、室温 : 0~30℃

#### 【0068】

##### 【実施例】

##### 実施例 1

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)-4-クロロフェニル]-N-(4-ビフェニルメチル)-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド 塩酸塩

(1) N-tert-ブトキシカルボニル-3-ヒドロキシプロモベンジルアミン

3-メトキシベンジルアミン(81 g, 590 mmol)と47 % 臭化水素酸(300 ml)の混合物を、加熱還流下に10時間攪拌した。反応液を冷却後、溶媒を減圧下留去して残留物を水に注いだ。得られた混合物に水酸化カリウム(34 g, 600 mmol)の水溶液(200 ml)を加えて室温で30分間攪拌した。次いで二炭酸ジ-tert-ブチル(



129 g, 0.59 mmol)のジエチルエーテル溶液(100 ml)を0℃で2時間かけて滴下した。反応混合物を0℃で12時間攪拌した後、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液をブラインで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、N-tert-ブトキシカルボニル-3-ヒドロキシブロモベンジルアミン(111 g, 84 %)の結晶を得た。

融点 73-74℃

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.46(9H, s), 4.24(2H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 4.95(1H, bs), 6.59(1H, bs), 6.71-6.79(3H, m), 7.12-7.20(1H, m).

【0069】

(2) [3-(5-クロロ-2-ニトロフェノキシ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル

4-クロロ-2-フルオロニトロベンゼン(8.78 g, 50 mmol), N-tert-ブトキシカルボニル-3-ヒドロキシベンジルアミン (11.2 g, 50 mmol), 炭酸カリウム(6.95 g, 50 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(70 ml)の混合物を100℃で12時間攪拌した。反応液を冷却後、水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。析出した結晶をろ取して[3-(5-クロロ-2-ニトロフェノキシ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(15.8 g, 83.4 %)の結晶を得た。

融点 122-123℃

元素分析値  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_5\text{Cl}$ として

理論値: C, 57.07; H, 5.06; N, 7.40.

実測値: C, 57.18; H, 4.92; N, 7.33.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.45(9H, s), 4.33(2H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 4.91(1H, bs), 6.94-7.01(3H, m), 7.12-7.19(2H, m), 7.30(1H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 7.90(1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ).

【0070】

(3) [3-(2-アミノ-5-クロロフェノキシ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル

[3-(5-クロロ-2-ニトロフェノキシ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(11.4 g, 30 mmol)の酢酸エチル(200 ml)溶液に5% 炭素担持パラジウム(3.4

g)を添加した。得られる混合物を常温常圧条件下に水素添加した。触媒をろ別して、ろ液を減圧下濃縮した。析出した結晶をろ取して [3-(2-アミノ-5-クロロフェノキシ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(10.1 g, 96.2%)の結晶を得た。

融点 115-116℃

元素分析値  $C_{18}H_{21}N_2O_3Cl$ として

理論値: C,61.98; H,6.07; N,8.03.

実測値: C,62.07; H,5.99; N,8.07.

$^1H$ -NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.45(9H, s), 3.41(2H, bs), 4.29(2H, d, J=5.8Hz), 4.86(1H, bs), 6.75(1H, d, J=8.2Hz), 6.81(1H, d, J=2.2Hz), 6.85-6.92(2H, m), 6.96(1H, d, J=2.2Hz), 7.02(1H, d, J=7.2Hz), 7.29(1H, t, J=7.7Hz).

【0071】

(4) [3-[2-(4-ビフェニルメチルアミノ)-5-クロロフェノキシ]ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル

[3-(2-アミノ-5-クロロフェノキシ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(3.48 g, 10mmol), 4-フェニルベンズアルデヒド(2.19 g, 12 mmol), 酢酸(1 ml)とメタノール(40 ml)の混合液を室温で1時間攪拌した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(0.75g, 12 mmol)を添加した。その後、室温で3時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して [3-[2-(4-ビフェニルメチルアミノ)-5-クロロフェノキシ]ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(2.92 g, 56.7 %)のプリズム晶を得た。

融点 104-105℃

元素分析値  $C_{31}H_{31}N_2O_3Cl$ として

理論値: C,72.29; H,6.07; N,5.44.

実測値: C,72.54; H,6.07; N,5.31.

$^1H$ -NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.45(9H, s), 4.30(2H, d, J=5.6Hz), 4.40(2H, s), 4.68(1H, bs), 4.88(1H, bs), 6.61(1H, d, J=8.4Hz), 6.79(1H, d, J=2.4Hz), 6.87-6.98(3H, m), 7.03(1H, d, J=7.6Hz), 7.30-7.48(6H, m), 7.55-7.60(4H, m).

## 【0072】

(5) N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]スクシンアミド酸 エチルエステル

[3-[2-(4-ビフェニルメチルアミノ)-5-クロロフェノキシ]ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル (2.58 g, 5 mmol), エチルスクシニルクロリド (1.1 ml, 7.5 mmol), 4-ジメチルアミノピリジン (0.92 g, 7.5 mmol) とテトラヒドロフラン (30 ml) の混合液を室温で3時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液をブラインで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]スクシンアミド酸 エチルエステル (2.65 g, 82.6 %) の油状物を得た。

元素分析値  $C_{37}H_{39}N_2O_6Cl$  として

理論値: C, 69.09; H, 6.11; N, 4.36.

実測値: C, 68.97; H, 6.16; N, 4.39.

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.26 (3H, t,  $J=7.4$ Hz), 1.44 (9H, s), 2.41-2.81 (4H, m), 4.17 (2H, q,  $J=7.4$ Hz), 4.21 (2H, d,  $J=5.6$ Hz), 4.75 (1H, d,  $J=14.3$ Hz), 4.84 (1H, bs), 5.03 (1H, d,  $J=14.3$ Hz), 6.68 (3H, m), 7.22-7.57 (11H, m).

## 【0073】

(6) N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]スクシンアミド酸

N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]スクシンアミド酸 エチルエステル (2.57 g, 4 mmol) のテトラヒドロフラン (10 ml) とエタノール (10 ml) の溶液に1規定 水酸化ナトリウム水溶液 (8 ml, 8 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。反応液に水を加えて、1規定 塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]スクシンアミド酸 (2.4 g, 97.6 %) の非結晶性

固体を得た。

元素分析値  $C_{35}H_{35}N_2O_6Cl \cdot 1/4H_2O$ として

理論値: C, 67.85; H, 5.77; N, 4.52.

実測値: C, 67.89; H, 5.88; N, 4.44.

$^1H$ -NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.43(9H, s), 2.42-2.53(2H, m), 2.63-2.81(2H, m), 4.20(2H, q,  $J=6.0Hz$ ), 4.76(1H, d,  $J=14.8Hz$ ), 4.88(1H, bs), 5.03(1H, d,  $J=14.8Hz$ ), 6.72-6.78(2H, m), 7.00-7.08(3H, m), 7.22-7.57(11H, m).

【0074】

(7) N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド

N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]スクシンアミド酸(0.92 g, 1.5 mmol), 2-フルオロベンジルアミン(0.21 ml, 1.8 mmol), シアノリン酸ジエチル(0.25 ml, 1.8 mmol), トリエチルアミン(0.25 ml, 1.8 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)の混合物を室温で2時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド(1.02 g, 94.4%)の非結晶性固体を得た。

元素分析値  $C_{42}H_{41}N_3O_5ClF$ として

理論値: C, 69.84; H, 5.72; N, 5.82.

実測値: C, 69.82; H, 5.55; N, 5.60.

$^1H$ -NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.42(9H, s), 2.47-2.61(4H, m), 4.19(2H, d,  $J=7.4Hz$ ), 4.45(2H, d,  $J=6.0Hz$ ), 4.73(1H, d,  $J=14.4Hz$ ), 5.03(1H, d,  $J=14.4Hz$ ), 5.06(1H, bs), 6.48(1H, bs), 6.68-6.76(3H, m), 6.97-7.56(12H, m).

【0075】

(8) N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)-4-クロロフェニル]-N-(4-ビフェニルメチル)-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド 塩酸塩

N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミドの2規定塩酸 酢酸エチル溶液(10 ml)を室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄してN-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)-4-クロロフェニル]-N-(4-ビフェニルメチル)-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド 塩酸塩(0.62 g, 95.4 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値  $C_{37}H_{34}N_3O_3Cl_2F \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 66.57; H, 5.28; N, 6.29.

実測値: C, 66.29; H, 5.13; N, 6.11.

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.34-2.58(4H, m), 4.01(2H, s), 4.29(2H, s), 4.53(1H, d,  $J=14.9$ Hz), 5.133(1H, d,  $J=14.9$ Hz), 6.82 (1H, d,  $J=1.8$ Hz), 6.95(1H, d,  $J=8$ Hz), 7.10(18H, m), 8.32-8.47(3H, m).

【0076】

## 実施例2

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)-4-クロロフェニル]-N-(4-ヒドロキシベンジル)-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド 塩酸塩

(1) [3-[2-(4-tert-ブチルジメチルシリルオキシベンジルアミノ)-5-クロロフェノキシ]ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル

[3-(2-アミノ-5-クロロフェノキシ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(3.48 g, 10 mmol), 4-tert-ブチルジメチルシリルオキシベンズアルデヒド(2.19 g, 12 mmol), 酢酸(1 ml)とメタノール(40 ml)の混合液を室温で1時間攪拌した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(0.75g, 12 mmol)を添加した。その後、室温で3時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して[3-[2-(4-tert-ブチルジメチルシリルオキシベンジルアミノ)-5-クロロフェノキシ]ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(2.40 g, 42.2 %)の油状物を得た。

元素分析値  $C_{31}H_{41}N_2O_4ClSi \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 64.39; H, 7.32; N, 4.84.

実測値: C, 64.82; H, 7.38; N, 4.53.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 0.18(6H, m), 0.97(9H, s), 1.45(9H, s), 4.27-4.31(4H, m), 4.53(1H, bs), 4.83(1H, bs), 6.70-7.05(7H, m), 7.14-7.33(4H, m).

【0077】

(2) N-(4-tert-ブチルジメチルシリルオキシベンジル)-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]スクシンアミド酸 エチルエステル

[3-[2-(4-tert-ブチルジメチルシリルオキシベンジルアミノ)-5-クロロフェノキシ]ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル (2.58 g, 5 mmol), エチルスクシニルクロリド (1.1 ml, 7.5 mmol), 4-ジメチルアミノピリジン (0.92 g, 7.5 mmol) とテトラヒドロフラン (30 ml) の混合液を室温で3時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液をブラインで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(4-tert-ブチルジメチルシリルオキシベンジル)-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]スクシンアミド酸 エチルエステル (2.18 g, 31.3 %) の油状物を得た。

元素分析値  $\text{C}_{37}\text{H}_{49}\text{N}_2\text{O}_7\text{ClSi} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$  として

理論値: C, 62.92; H, 7.13; N, 3.97.

実測値: C, 63.21; H, 7.25; N, 3.70.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 0.16(6H, s), 0.96(9H, s), 1.22(3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 1.44(9H, s), 2.38-2.78(4H, m), 4.12(2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4.27(2H, d,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 4.60(1H, d,  $J=14.2\text{Hz}$ ), 4.96(1H, d,  $J=14.2\text{Hz}$ ), 5.16(1H, bs), 6.60-6.81(4H, m), 6.97-7.11(5H, m), 7.26-7.34(2H, m).

【0078】

(3) N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-ヒドロキシベンジル)スクシンアミド酸 エチルエステル

N-(4-tert-ブチルジメチルシリルオキシベンジル)-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]スクシンアミド酸 エチルエステル (2.09 g, 3 mmol) とテトラブチルアンモニウムフルオリド 3水和物 (

0.95 g, 3 mmol)のテトラヒドロフラン(20 ml)の混合液を室温で2時間攪拌した。

反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液をブラインで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-ヒドロキシベンジル)スクシンアミド酸エチルエステル(1.68 g, 97 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値  $C_{31}H_{35}N_2O_7Cl$ として

理論値: C, 63.86; H, 6.05; N, 4.80.

実測値: C, 63.66; H, 5.95; N, 4.53.

$^1H$ -NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.25(3H, t,  $J=7.2$ Hz), 1.47(9H, s), 2.47-2.84(4H, m), 4.11(2H, q,  $J=7.2$ Hz), 4.20-4.32(3H, m), 5.18(1H, t,  $J=6.4$ Hz), 5.43(1H, d,  $J=13.2$ Hz), 6.12(1H, bs), 6.63(2H, d,  $J=7.8$ Hz), 6.78-7.07(5H, m), 7.27-7.32(3H, m).

【0079】

(4) N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-ヒドロキシベンジル)スクシンアミド酸

N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-ヒドロキシベンジル)スクシンアミド酸 エチルエステル(2.57 g, 4 mmol)のテトラヒドロフラン(10 ml)とエタノール(10 ml)の溶液に1規定 水酸化ナトリウム水溶液(8 ml, 8 mmol)を添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。反応液に水を加えて、1規定 塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-ヒドロキシベンジル)スクシンアミド酸 (1.47 g, 99 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値  $C_{29}H_{31}N_2O_7Cl \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 61.75; H, 5.72; N, 4.97.

実測値: C, 61.99; H, 5.66; N, 4.78.

$^1H$ -NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.46(9H, s), 2.45-2.58(2H, m), 2.70-2.82(2H, m), 4.22(2

H, d, J=6.0Hz), 4.25-4.39(1H, m), 5.22(1H, bs), 5.55(1H, bs), 6.16(1H, s), 6.47(1H, s), 6.64(2H, d, J=8.4Hz), 6.76-6.79(1H, m), 6.93-7.31(4H, m)

【0080】

(5) N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-ヒドロキシベンジル)-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド

N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-ヒドロキシベンジル)スクシンアミド酸(0.67 g, 1.2 mmol), 2-フルオロベンジルアミン(0.16 ml, 1.4 mmol), シアノリン酸ジエチル(0.20 ml, 1.4 mmol), トリエチルアミン(0.20 ml, 1.4 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)の混合物を室温で2時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-ヒドロキシベンジル)-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド(0.69 g, 97 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値  $C_{36}H_{37}N_3O_6ClF$ として

理論値: C, 65.30; H, 5.63; N, 6.35.

実測値: C, 65.04; H, 5.80; N, 6.60.

$^1H$ -NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.46(9H, s), 2.54(4H, s), 4.21(2H, d, J=5.8Hz), 4.23-4.28(1H, m), 4.45(2H, d, J=6.0Hz), 5.26-5.37(1H, m), 6.13(1H, s), 6.61-6.65(4H, m), 6.78-6.34(12H, m).

【0081】

(6) N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)-4-クロロフェニル]-N-(4-ヒドロキシベンジル)-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド 塩酸塩

N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-ヒドロキシベンジル)-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミドの2規定 塩酸 酢酸エチル溶液(10 ml)を室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄してN-[2-(3-アミノメ



チルフェノキシ)-4-クロロフェニル]-N-(4-ビフェニルメチル)-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド 塩酸塩(0.49 g, 83 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値  $C_{31}H_{30}N_3O_4Cl_2F \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 61.29; H, 5.14; N, 6.92.

実測値: C, 61.59; H, 5.10; N, 6.92.

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.28-2.45(4H, m), 4.03(2H, d,  $J=6.0Hz$ ), 4.26-4.33(3H, m), 5.03(1H, d,  $J=14Hz$ ), 6.63(2H, d,  $J=8.4Hz$ ), 6.79(1H, d,  $J=1.6Hz$ ), 6.97(2H, d,  $J=8.4Hz$ ), 6.99-7.46(10H, m), 8.43(3H, bs).

【0082】

### 実施例3

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)-4-クロロフェニル]-N-(3,4-ジクロロベンジル)-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド 塩酸塩

(1) [3-[5-クロロ-2-(3,4-ジクロロベンジルアミノ)フェノキシ]ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル

[3-(2-アミノ-5-クロロフェノキシ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(3.49 g, 10 mmol), 3,4-ジクロロベンジルクロリド(2.1 ml, 15 mmol), 炭酸カリウム(1.38 g, 10 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(30 ml)の混合液を室温で12時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液をブラインで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、[3-[5-クロロ-2-(3,4-ジクロロベンジルアミノ)フェノキシ]ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(3.03 g, 59.8 %)の油状物を得た。

融点 104-105℃

元素分析値  $C_{25}H_{25}N_2O_3Cl_3$ として

理論値: C, 59.13; H, 4.96; N, 5.52.

実測値: C, 59.03; H, 4.99; N, 5.34.

$^1H$ -NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.45(9H, s), 4.29-4.34(4H, m), 4.68(2H, bs), 4.89(1H, bs), 6.47(1H, d,  $J=8.4Hz$ ), 6.80(1H, d,  $J=2Hz$ ), 6.86-6.95(3H, m), 7.03-7.07(1H, m), 7.23-7.48(6H, m), 7.19-(1H, dd,  $J=2, 8.4Hz$ ), 7.31-7.41(3H, m).

【0083】

(2) N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(2,3-ジクロロベンジル)スクシンアミド酸 エチルエステル

[3-[5-クロロ-2-(3,4-ジクロロベンジルアミノ)フェノキシ]ベンジルカルバミド酸 tert-ブチルエステル(2.79 g, 5.5mmol), エチルスクシニルクロリド(1.2 ml, 8.3mmol), 4-ジメチルアミノピリジン(1.01 g, 8.3 mmol)とテトラヒドロフラン(30 ml)の混合液を室温で1時間攪拌した後、60℃で3時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液をブラインで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(2,3-ジクロロベンジル)スクシンアミド酸 エチルエステル(3.34 g, 95.7 %)の油状物を得た。

元素分析値  $C_{31}H_{33}N_2O_6Cl_3 \cdot 2H_2O$ として

理論値: C,55.41; H,5.55; N,4.17.

実測値: C,55.16; H,5.57; N,4.45.

$^1H$ -NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.25(3H, t,  $J=7.0Hz$ ), 1.45(9H, s), 2.54-2.84(4H, m), 4.13(2H, q,  $J=7.0Hz$ ), 4.29(2H, d,  $J=5.8Hz$ ), 4.72(1H, d,  $J=14.8Hz$ ), 4.86(1H, d,  $J=14.8Hz$ ), 5.00(1H, bs), 6.71-6.82(2H, m), 7.01-7.13(4H, m), 7.25-7.35(4H, m).

【0084】

(3) N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(3,4-ジクロロベンジル)スクシンアミド酸

N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(2,3-ジクロロベンジル)スクシンアミド酸 エチルエステル(3.18g, 5 mmol)のテトラヒドロフラン(10 ml)とエタノール(10 ml)の溶液に1規定 水酸化ナトリウム水溶液(10 ml, 10 mmol)を添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。反応液に水を加えて、1規定 塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロ

フェニル]-N-(3,4-ジクロロベンジル)スクシンアミド酸 (2.46 g, 81.2 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値  $C_{29}H_{29}N_2O_6Cl \cdot 3/4H_2O$ として

理論値: C, 56.05; H, 4.78; N, 4.50.

実測値: C, 56.21; H, 4.79; N, 4.40.

$^1H$ -NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.44(9H, s), 2.45(2H, bs), 2.68(2H, bs), 4.28(2H, d, J=5.6Hz), 4.59-4.92(2H, m), 5.04(1H, bs), 6.71-6.83(3H, m), 7.03-7.12(4H, m), 7.26-7.35(3H, m).

【0085】

(4) N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(3,4-ジクロロベンジル)-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド

N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(3,4-ジクロロベンジル)スクシンアミド酸(0.91 g, 1.5 mmol), 2-フルオロベンジルアミン(0.23 g, 1.8 mmol), シアノリン酸ジエチル(0.25 ml, 1.8 mmol), トリエチルアミン(0.25 ml, 1.8 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)の混合物を室温で2時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(3,4-ジクロロベンジル)-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド(0.61 g, 57 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値  $C_{36}H_{35}N_3O_5Cl_3F$ として

理論値: C, 60.47; H, 4.93; N, 5.88.

実測値: C, 60.26; H, 4.93; N, 5.78.

$^1H$ -NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.43(9H, s), 2.44-2.60(4H, m), 4.27(2H, d, J=6.2Hz), 4.45(2H, d, J=6.0Hz), 4.71(1H, d, J=14.2Hz), 4.85(2H, d, J=14.2Hz), 5.17(1H, bs), 6.32(1H, bs), 6.71-6.81(3H, m), 6.97-7.19(5H, m), 7.22-7.33(6H, m).

## 【0086】

(5) N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)-4-クロロフェニル]-N-(3,4-ジクロロベンジル)-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド 塩酸塩

N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(3,4-ジクロロベンジル)-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド (0.50 g, 0.7 mmol)の2規定 塩酸 酢酸エチル溶液(10 ml)を室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄してN-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)-4-クロロフェニル]-N-(3,4-ジクロロベンジル)-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド 塩酸塩(0.37 g, 82.2 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値  $C_{31}H_{28}N_3O_3Cl_4F$ として

理論値: C, 57.16; H, 4.33; N, 6.45.

実測値: C, 56.99; H, 4.39; N, 6.30.

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.23-2.52(4H, m), 4.03(2H, s), 4.29(2H, s), 4.54(1H, d,  $J=15.3$ Hz), 5.00(1H, d,  $J=15.3$ Hz), 6.85 (1H, d,  $J=2.2$ Hz), 6.99(1H, d,  $J=8.2$ Hz), 7.13-7.50(12H, m), 8.41(3H, bs).

## 【0087】

## 実施例4

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)-4-ヒドロキシフェニル]-N-(4-ビフェニルメチル)-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド 塩酸塩

(1) 4-ベンジルオキシ-2-フルオロニトロベンゼン

3-フルオロ-4-ニトロフェノール(5.03 g, 32 mmol), 臭化ベンジル(4.5 ml, 38.4 mmol), 炭酸カリウム(4.42 g, 32 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(50 ml)の混合物を室温で1.5時間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。析出した結晶をろ取して4-ベンジルオキシ-2-フルオロニトロベンゼン(6.47 g, 81.8 %)の結晶を得た。

融点 83-84°C

元素分析値  $C_{13}H_{10}NO_3F$ として

理論値: C, 63.16; H, 4.08; N, 5.67.

実測値: C, 63.07; H, 4.01; N, 5.68.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 5.15(2H, s), 6.76-6.86(2H, m), 7.40-7.43(5H, m), 8.05-8.16(1H, m).

【0088】

(2) [3-(5-ベンジルオキシ-2-ニトロフェノキシ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル

4-ベンジルオキシ-2-フルオロニトロベンゼン(6.43 g, 26 mmol), N-tert-ブトキシカルボニル-3-ヒドロキシベンジルアミン (5.78 g, 26 mmol), 炭酸カリウム (3.59 g, 26 mmol) と N,N-ジメチルホルムアミド(70 ml)の混合物を100℃で12時間攪拌した。反応液を冷却後、水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去して [3-(5-ベンジルオキシ-2-ニトロフェノキシ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(11.2 g, 95.0 %)の黄色の油状物を得た。

元素分析値  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6$ として

理論値: C, 66.65; H, 5.82; N, 6.22.

実測値: C, 66.30; H, 5.79; N, 6.00.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.44(9H, s), 4.31(2H, d,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 4.90(1H, bs), 5.02(2H, s), 6.47(1H, d,  $J=2.6\text{Hz}$ ), 6.74(1H, dd,  $J=2.6, 9.2\text{Hz}$ ), 6.88-6.96(2H, m), 7.11(1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.26-7.41(6H, m), 8.06(1H, d,  $J=9.2\text{Hz}$ ).

【0089】

(3) [3-(2-アミノ-5-ヒドロキシフェノキシ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル

[3-(5-ベンジルオキシ-2-ニトロフェノキシ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(10.5 g, 23.3 mmol)の酢酸エチル(300 ml)溶液に5% 炭素担持パラジウム(3.2 g)を添加した。得られた混合物を常温常圧条件下に水素添加した。触媒をろ別して、ろ液を減圧下濃縮して [3-(2-アミノ-5-ヒドロキシフェノキシ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(7.6 g, 98.8 %)の褐色の油状物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.43(9H, s), 4.23(2H, d,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 5.06(1H, bs), 6.31(1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 6.44(1H, dd,  $J=2.4, 8.4\text{Hz}$ ), 6.66(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.79-6.84(2H, m), 6.94(1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.20(1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ).

【0090】

(4) [3-[2-(4-ビフェニル)メチルアミノ-5-ヒドロキシフェノキシ]ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル

[3-(2-アミノ-5-ヒドロキシフェノキシ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(3.30 g, 10 mmol), 4-フェニルベンズアルデヒド(2.18 g, 12 mmol), 酢酸(1 ml), メタノール(15 ml)とテトラヒドロフラン(15 ml)の混合液を室温で1時間攪拌した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(0.75 g, 12 mmol)を添加した。その後、室温で5時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液をブラインで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して[3-[2-(4-ビフェニル)メチルアミノ-5-ヒドロキシフェノキシ]ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(3.37 g, 67.9%)のプリズム晶を得た。

融点 168-169°C

元素分析値  $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4$ として

理論値: C, 74.98; H, 6.50; N, 5.64.

実測値: C, 75.03; H, 6.23; N, 5.45.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.43(9H, s), 4.25(2H, d,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 4.35(3H, s), 4.90(1H, bs), 5.33(1H, bs), 6.37(1H, bs), 6.47-6.64(2H, m), 6.83-6.99(3H, m), 7.20-7.60(10H, m).

【0091】

(5) N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-[3-(エトキシカルボニル)プロピオニルオキシ]フェニル]スクシンアミド酸 エチルエステル

3-[2-(4-ビフェニル)メチルアミノ-5-ヒドロキシフェノキシ]ベンジルカルバミド酸 tert-ブチルエステル(2.98 g, 6mmol), エチルスクシニルクロリド(2.6 ml, 18 mmol), 4-ジメチルアミノピリジン(2.2 g, 18 mmol)とテトラヒドロフラ

ン(30 ml)の混合液を室温で3時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液をブラインで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-[3-(エトキシカルボニル)プロピオニルオキシ]フェニル]スクシンアミド酸 エチルエステル (4.5 g, 100 %)の油状物を得た。

元素分析値  $C_{43}H_{48}N_2O_{10} \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 67.79; H, 6.48; N, 3.68.

実測値: C, 67.61; H, 6.51; N, 3.63.

$^1H$ -NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.19-1.30(6H, m), 1.44(9H, s), 2.41-2.84(8H, m), 4.08-4.21(6H, m), 4.75(1H, d,  $J=14.5$ Hz), 4.87(1H, bs), 5.04(1H, d,  $J=14.5$ Hz), 6.57(1H, d,  $J=2.2$ Hz), 6.71(2H, d,  $J=7.4$ Hz), 6.81(1H, dd,  $J=2.6, 8.4$ Hz), 7.04(1H, d,  $J=7.8$ Hz), 7.13(1H, d,  $J=7.8$ Hz), 7.21-7.56(10H, m).

【0092】

(6) N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-ヒドロキシフェニル]スクシンアミド酸

N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-[3-(エトキシカルボニル)プロピオニルオキシ]フェニル]スクシンアミド酸 エチルエステル(4.51 g, 6 mmol)のテトラヒドロフラン(10 ml)とエタノール(10 ml)の溶液に1規定 水酸化ナトリウム水溶液(23 ml, 23 mmol)を添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。反応液に水を加えて、1規定 塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-ヒドロキシフェニル]スクシンアミド酸 (3.5g, 97.8 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値  $C_{35}H_{36}N_2O_7 \cdot 1/2H_2O \cdot 1/2$ 酢酸エチルとして

理論値: C, 68.40; H, 6.36; N, 4.31.

実測値: C, 68.37; H, 6.14; N, 4.08.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.39(9H, s), 2.45-2.48(2H, m), 2.57-2.61(2H, m), 4.02-4.04(2H, m), 4.71-4.94(3H, m), 6.18(1H, s), 6.45-6.61(3H, m), 6.85-6.92(2H, m), 7.10-7.52(11H, m).

## 【0093】

(7) N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-ヒドロキシフェニル]-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド

N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-ヒドロキシフェニル]スクシンアミド酸(1.19 g, 2 mmol), 2-フルオロベンジルアミン(0.27 ml, 2.4 mmol), シアノリン酸ジエチル(0.33 ml, 2.4 mmol), トリエチルアミン(0.33 ml, 2.4 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)の混合物を室温で2時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-ヒドロキシフェニル]-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド (0.75 g, 53.6 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値  $\text{C}_{42}\text{H}_{42}\text{N}_3\text{O}_6\text{F} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ として

理論値: C, 70.77; H, 6.08; N, 5.90.

実測値: C, 71.08; H, 6.06; N, 6.14.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.40(9H, s), 2.47(4H, bs), 4.06-4.07(1H, m), 4.40(2H, d,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 4.68(1H, d,  $J=14.3\text{Hz}$ ), 4.92(1H, d,  $J=14.3\text{Hz}$ ), 4.98(1H, bs), 6.26(1H, d,  $J=3\text{Hz}$ ), 6.43(1H, dd,  $J=2.8, 8.6\text{Hz}$ ), 6.60-6.65(2H, m), 6.76-7.53(16H, m), 8.42(1H, bs).

## 【0094】

(8) N-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-ヒドロキシフェニル]-N-(4-ビフェニルメチル)-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド 塩酸塩

N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-ヒドロキシフェニル]-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド(0.70 g, 1 mmol)の2規定 塩酸 酢酸エチル溶液(10 ml)を室温で1時間攪拌した。反



応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄して、N-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-ヒドロキシフェニル]-N-(4-ビフェニルメチル)]-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド 塩酸塩(0.40 g, 62.5 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値  $C_{37}H_{35}N_3O_4ClF \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 68.46; H, 5.59; N, 6.47.

実測値: C, 68.14; H, 5.37; N, 6.49.

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.33-2.51(4H, m), 4.01(2H, s), 4.40(2H, s), 4.40(1H, d,  $J=14.8$ Hz), 5.13(1H, d,  $J=14.8$ Hz), 6.29(1H, s), 6.50(1H, dd,  $J=2.1, 8.5$ Hz), 6.89-7.01(2H, m), 7.10-7.64(16H, m), 8.43(3H, bs).

【0095】

#### 実施例5

N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[4-クロロ-2-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イルオキシ)フェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド 塩酸塩

(1) 2-tert-ブトキシカルボニル-5-ヒドロキシテトラヒドロイソキノリン

5-ヒドロキシイソキノリン(2.9 g, 20 mmol)の酢酸(30 ml)溶液に酸化白金(100 mg)を添加して、常温常圧条件下に水素添加した。反応終了後に触媒をろ別して、ろ液を減圧下濃縮した。残留物をトルエン(20 ml)から結晶化してろ取した。

得られた結晶を1規定 水酸化ナトリウム水溶液(40 ml)とテトラヒドロフラン(40 ml)の混合液に溶解して、二炭酸ジ-tert-ブチル(4.8 g, 22 mmol)を加えた。

反応混合物を室温で1時間攪拌した後、1規定 塩酸(40 ml)を加えてジエチルエーテルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下に溶媒を留去した。析出した結晶をジイソプロピルエーテルから再結晶して、2-tert-ブトキシカルボニル-5-ヒドロキシ-テトラヒドロイソキノリン(2.9 g, 58 %)の無色結晶を得た。

融点 163-164°C

$^1H$ -NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.49(9H, s), 2.76(2H, t,  $J=6.0$ Hz), 3.67(1H, t,  $J=6.0$ Hz), 4.56(2H, s), 5.50-5.90(1H, bs), 6.67-6.70(2H, m), 6.98-7.10(1H, m).

## 【0096】

(2) 2-tert-ブトキシカルボニル-5-(5-クロロ-2-ニトロフェノキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン

4-クロロ-2-フルオロニトロベンゼン (1.93 g, 11 mmol), 2-tert-ブトキシカルボニル-5-ヒドロキシ-テトラヒドロイソキノリン (2.74 g, 11 mmol), 炭酸カリウム (1.53 g, 11 mmol) と N,N-ジメチルホルムアミド (20 ml) の混合物を 60℃ で 24 時間攪拌した。反応液を冷却後、水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して 2-tert-ブトキシカルボニル-5-(5-クロロ-2-ニトロフェノキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン (4.35 g, 97.7 %) の油状物を得た。

元素分析値  $C_{20}H_{21}N_2O_5Cl$  として

理論値: C, 59.33; H, 5.23; N, 6.92.

実測値: C, 59.06; H, 5.22; N, 7.00.

$^1H$ -NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.49(9H, s), 2.74(2H, t,  $J=6Hz$ ), 3.64(2H, t,  $J=6.0Hz$ ), 4.64(2H, s), 6.81-6.87(2H, m), 7.04(1H, t,  $J=7.2Hz$ ), 7.13(1H, dd,  $J=2, 8.8Hz$ ), 7.24(1H, t,  $J=7.8Hz$ ), 7.94(1H, d,  $J=8.8Hz$ ).

## 【0097】

(3) 5-(2-アミノ-5-クロロフェノキシ)-2-tert-ブトキシカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン

2-tert-ブトキシカルボニル-5-(5-クロロ-2-ニトロフェノキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロイソキノリン (4.25 g, 10.5 mmol) の酢酸エチル (100 ml) 溶液に 5% 炭素担持パラジウム (1.3 g) を添加した。得られる混合物を常温常圧条件下に水素添加した。触媒をろ別して、ろ液を減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して 5-(2-アミノ-5-クロロフェノキシ)-2-tert-ブトキシカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン (2.95 g, 75 %) の油状物を得た。

元素分析値  $C_{20}H_{23}N_2O_3Cl$  として

理論値: C, 64.08; H, 6.18; N, 7.47.

実測値: C, 64.09; H, 6.31; N, 7.48.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.50(9H, s), 2.79(2H, t,  $J=5.8\text{Hz}$ ), 3.65(2H, t,  $J=5.8\text{Hz}$ ), 3.84(2H, brs), 4.71(2H, s), 6.63(1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 6.70-6.75(2H, m), 6.87-6.94(2H, m), 7.15(1H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ).

【0098】

(4) 4-[2-[2-(tert-ブトキシカルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イルオキシ]-4-クロロフェニル]アミノ酪酸 エチルエステル

5-(2-アミノ-5-クロロフェノキシ)-2-tert-ブトキシカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン(2.92 g, 7.8 mmol), 4-ブロモ酪酸 エチルエステル(2.2 ml, 15.6 mmol), 炭酸カリウム(1.08 g, 10 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)の混合物を60℃で3時間攪拌した。反応液を冷却後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-[2-[2-(tert-ブトキシカルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イルオキシ]-4-クロロフェニル]アミノ酪酸 エチルエステル(2.47 g, 64.8 %)の油状物を得た。

元素分析値  $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_5\text{Cl}$ として

理論値: C, 63.86; H, 6.80; N, 5.73.

実測値: C, 63.73; H, 6.84; N, 5.52.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.24(3H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 1.50(9H, s), 1.89-2.03(2H, m), 2.40(2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.77(2H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 3.22(2H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 3.65(2H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 4.11(2H, q,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 4.28(1H, bs), 4.62(2H, s), 6.57-6.73(3H, m), 6.90-6.97(2H, m), 7.19(1H, t,  $J=7.9\text{Hz}$ ).

【0099】

(5) 4-[N-[2-[2-(tert-ブトキシカルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イルオキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ酪酸 エチルエステル

4-[2-[2-(tert-ブトキシカルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イルオキシ]-4-クロロフェニル]アミノ酪酸 エチルエステル(2.45 g, 5 mmol),

4-ジメチルアミノピリジン(1.22 g, 10 mmol)のテトラヒドロフラン(30 ml)溶液に4-フェニルベンゾイルクロリド(1.6 g, 7.5 mmol)を加えた。反応液を室温で5時間攪拌後、水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-[N-[2-[2-(tert-ブトキシカルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イルオキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ酪酸 エチルエステル(2.04 g, 58.5 %)の油状物を得た。

元素分析値  $C_{39}H_{41}N_2O_6Cl$ として

理論値: C,70.00; H,6.18; N,4.19.

実測値: C,70.23; H,6.24; N,4.34.

$^1H$ -NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.24(3H, t,  $J=7.0Hz$ ), 1.48(9H, s), 2.04(2H, bs), 2.43-2.50(4H, m), 3.56(2H, bs), 3.90(1H, bs), 4.04(1H, bs), 4.12(2H, q,  $J=7Hz$ ), 4.59(2H, s), 6.10(1H, bs), 6.92-7.07(3H, m), 7.27-7.48(8H, m), 7.53-7.58(2H, m).

【0100】

(6) 4-[N-[2-[2-(tert-ブトキシカルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イルオキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ酪酸

4-[N-[2-[2-(tert-ブトキシカルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イルオキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ酪酸 エチルエステル(2.01g, 3 mmol)のテトラヒドロフラン(10 ml)とエタノール(10 ml)の溶液に1規定 水酸化ナトリウム水溶液(4.5 ml, 4.5 mmol)を添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。反応液に水を加えて、1規定 塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、4-[N-[2-[2-(tert-ブトキシカルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イルオキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ酪酸 (1.90 g, 99.0 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値  $C_{37}H_{37}N_2O_6Cl \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C,68.35; H,5.89; N,4.31.

実測値: C,68.66; H,5.90; N,4.10.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.47(9H, s), 1.95-2.09(2H, m), 3.54(2H, bs), 3.84-3.89(1H, m), 4.11-4.18(1H, m), 4.59(2H, s), 6.06(1H, bs), 6.41(1H, s), 6.92-7.07(3H, m), 7.28-7.58(10H, m).

【0101】

(7) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[2-(tert-ブトキシカルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イルオキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド

4-[N-[2-[2-(tert-ブトキシカルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イルオキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ酪酸(0.83 g, 1.3 mmol), 2-フルオロベンジルアミン(0.18 ml, 1.6 mmol), シアノリン酸ジエチル(0.22 ml, 1.3 mmol), トリエチルアミン(0.22 ml, 1.3 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)の混合物を室温で2時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[2-(tert-ブトキシカルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イルオキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド(0.70 g, 72.2 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値  $\text{C}_{44}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_5\text{ClF}$ として

理論値: C, 70.62; H, 5.79; N, 5.62.

実測値: C, 70.33; H, 5.61; N, 5.47.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.47(9H, s), 1.97-2.05(2H, m), 2.36-2.49(4H, m), 3.53(2H, bs), 3.81-3.92(1H, m), 4.07-4.17(1H, m), 4.53(2H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 4.58(2H, bs), 6.90(1H, bs), 6.39(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 6.92-7.13(5H, m), 7.23-7.58(13H, m).

【0102】

(8) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[4-クロロ-2-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イルオキシ)フェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド 塩酸塩

N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[2-(tert-ブトキシカルボニル)-1,2,3,4-

テトラヒドロイソキノリン-5-イルオキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド(0.6 g, 0.8 mmol)の2規定 塩酸 酢酸エチル溶液(10 ml)を室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄して、N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-(4-クロロ-2-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イルオキシ)フェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド 塩酸塩(0.46 g, 85.2 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値  $C_{39}H_{36}N_3O_3Cl_2F \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 67.53; H, 5.38; N, 6.06.

実測値: C, 67.69; H, 5.32; N, 6.00.

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.87(2H, bs), 2.27(2H, s), 2.63(2H, s), 3.28(2H, s), 3.82(2H, bs), 3.97(2H, bs), 4.29(2H, s), 6.40(1H, s), 7.10-7.67(18H, m), 8.37(1H, bs), 9.28(1H, bs).

【0103】

#### 実施例6

N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-(2-(3-アミノメチルフェノキシ)-4-クロロフェニル)-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド 塩酸塩

(1) 4-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]アミノ酪酸 エチルエステル

[3-(2-アミノ-5-クロロフェノキシ)ベンジルカルバミド酸 tert-ブチルエステル(3.5 g, 10 mmol), 4-ブロモ酪酸 エチルエステル(2.9 ml, 20 mmol), 炭酸カリウム(1.4 g, 10 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(30 ml)の混合物を60℃で3時間攪拌した。反応液を冷却後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]アミノ酪酸 エチルエステル(2.74 g, 59.3 %)の油状物を得た。

元素分析値  $C_{24}H_{31}N_2O_5Cl$ として

理論値: C, 62.26; H, 6.75; N, 6.05.

実測値: C,62.32; H,6.84; N,5.84.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.24(3H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 1.45(9H, s), 1.85-1.99(2H, m), 2.37(2H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 3.19(2H, q,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 4.11(2H, q,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 4.20(2H, brs), 4.29(2H, d,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 4.90(1H, bs), 6.64(1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 6.76(1H, d,  $J=2.6\text{Hz}$ ), 6.84-7.05(4H, m), 7.24-7.32(1H, m).

【0104】

(2) 4-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ酪酸 エチルエステル

4-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]アミノ酪酸 エチルエステル(2.3 g, 5.0 mmol), 4-ジメチルアミノピリジン(1.1 g, 1.8 mmol)のテトラヒドロフラン(20 ml)溶液に4-フェニルベンゾイルクロリド(2.2 g, 10 mmol)を加えた。反応液を室温で3時間攪拌後、水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ酪酸 エチルエステル(2.06 g, 64.2 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値  $\text{C}_{37}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_6\text{Cl}$ として

理論値: C,69.09; H,6.11; N,4.36.

実測値: C,68.86; H,6.35; N,4.21.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.23(3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.44(9H, s), 1.99(2H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 2.46(2H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 3.83-3.94(1H, m), 4.20-4.18(3H, m), 4.22(2H, d,  $J=5.8\text{Hz}$ ), 4.91(1H, bs), 6.47-6.64(3H, m), 6.98-7.10(2H, m), 7.19-7.28(2H, m), 7.31-7.48(7H, m), 7.55-7.59(2H, m).

【0105】

(3) 4-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ酪酸

4-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ酪酸 エチルエステル(1.9 g, 3.0

mmol)のテトラヒドロフラン(5 ml)とエタノール(5 ml)の溶液に1規定 水酸化ナトリウム水溶液(6 ml, 6 mmol)を添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。反応液に水を加えて、1規定 塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、4-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ酪酸 (1.73 g, 94.0 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値  $C_{35}H_{35}N_2O_6Cl \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 67.35; H, 5.81; N, 4.49.

実測値: C, 67.68; H, 5.80; N, 4.44.

$^1H$ -NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.44(9H, s), 1.97(2H, bs), 2.50(2H, bs), 3.61(1H, bs), 3.96(1H, bs), 4.25(2H, d,  $J=6.2$ Hz), 5.13(1H, bs), 6.63-7.07(5H, m), 7.31-7.58(11H, m).

#### 【0106】

(4)-N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド

4-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ酪酸(0.80 g, 1.3 mmol), 2-フルオロベンジルアミン(0.18 ml, 1.6 mmol), シアノリン酸ジエチル(0.22 ml, 1.3 mmol), トリエチルアミン(0.22 ml, 1.3 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)の混合物を室温で2時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。

抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド(0.85 g, 90.4 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値  $C_{42}H_{41}N_3O_5ClF \cdot 1/4H_2O$ として

理論値: C, 69.41; H, 5.76; N, 5.78.



実測値: C, 69.41; H, 5.72; N, 5.65.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.43(9H, s), 1.94-2.01(2H, m), 2.34-2.44(2H, m), 3.77-3.83(1H, m), 4.07-4.17(1H, m), 4.19(2H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 4.51(2H, d,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 4.98(1H, bs), 6.44(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.58(2H, d,  $J=9.8\text{Hz}$ ), 6.87(1H, bs), 6.99-7.12(11H, m), 7.54-7.59(2H, m).

【0107】

(5) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド 塩酸塩

N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド(0.72 g, 1.0 mmol)の2規定 塩酸 酢酸エチル溶液(10 ml)を室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄してN-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド 塩酸塩(0.61 g, 93.8 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値  $\text{C}_{37}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_3\text{Cl}_2\text{F}\cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ として

理論値: C, 66.57; H, 5.28; N, 6.29.

実測値: C, 66.92; H, 5.27; N, 6.20.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ : 1.75-1.88(2H, m), 2.21-2.35(2H, m), 3.68-3.81(2H, m), 4.00(2H, s), 4.29(2H, s), 5.50(1H, bs), 6.59(1H, bs), 6.63-6.72(1H, m), 7.15-7.68(18H, m), 8.44(2H, bs).

【0108】

実施例7

N-(2-フルオロベンジル)-5-[N'-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノバレルアミド 塩酸塩

(1) 5-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]アミノ吉草酸 エチルエステル

[3-(2-アミノ-5-クロロフェノキシ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(10.5 g, 30 mmol), 5-ブロモ吉草酸 エチルエステル(10.2 ml, 60 mmol),

炭酸カリウム(4.2 g, 30 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(100 ml)の混合物を60℃で96時間攪拌した。反応液を冷却後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、5-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]アミノ吉草酸 エチルエステル(8.65 g, 60.4 %)の油状物を得た。

元素分析値  $C_{25}H_{33}N_2O_5Cl \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 61.75; H, 7.05; N, 5.76.

実測値: C, 62.14; H, 6.95; N, 5.64.

$^1H$ -NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.24(3H, t,  $J=7.0$ Hz), 1.45(9H, s), 1.64-1.75(4H, m), 2.32(2H, t,  $J=6.6$ Hz), 3.14(2H, t,  $J=6.3$ Hz), 4.08(2H, q,  $J=7.0$ Hz), 4.12(1H, bs), 4.29(2H, d,  $J=6.2$ Hz), 4.93(1H, bs), 6.61(1H, d,  $J=8.8$ Hz), 6.76(1H, d,  $J=2.2$ Hz), 6.84-7.05(4H, m), 7.28(1H, t,  $J=7.9$ Hz).

【0109】

(2) 5-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ吉草酸 エチルエステル

5-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]アミノ吉草酸 エチルエステル(8.40 g, 17.6 mmol), 4-ジメチルアミノピリジン(4.3 g, 35 mmol)のテトラヒドロフラン(50 ml)溶液に4-フェニルベンゾイルクロリド(7.6 g, 35 mmol)を加えた。反応液を室温で5時間攪拌後、水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、5-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ吉草酸 エチルエステル(8.81 g, 76.2 %)のプリズム晶を得た。

融点 133-134℃

元素分析値  $C_{38}H_{41}N_2O_6Cl$ として

理論値: C, 69.45; H, 6.29; N, 4.26.

実測値: C, 69.41; H, 6.39; N, 4.35.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.23(3H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 1.44(9H, s), 1.92(4H, m), 2.34(2H, bs), 3.87(2H, bs), 4.11(2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4.23(2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 4.94(1H, bs), 6.50-6.67(3H, m), 6.97-7.09(2H, m), 7.20-7.46(8H, m), 7.54-7.58(3H, m).

【0110】

(3) 5-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ吉草酸

5-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ吉草酸 エチルエステル(2.0 g, 3.0 mmol)のテトラヒドロフラン(10 ml)とエタノール(10 ml)の溶液に1規定 水酸化ナトリウム水溶液(6 ml, 6 mmol)を添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。反応液に水を加えて、1規定 塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、

5-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ吉草酸 (1.83 g, 96.8 %)のプリズム晶を得た。

融点 141-142°C

元素分析値  $\text{C}_{36}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_6\text{Cl}$ として

理論値: C, 68.73; H, 5.93; N, 4.45.

実測値: C, 68.71; H, 5.86; N, 4.61.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.43(9H, s), 1.70(4H, bs), 2.67(2H, bs), 3.35-3.67(1H, m), 4.24-4.29(1H, m), 4.28(2H, s), 5.18(1H, brs), 6.43-6.58(2H, m), 6.91-7.06(3H, m), 7.21-7.59(11H, m).

【0111】

(4) N-(2-フルオロベンジル)-5-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノバレリアミド

5-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ吉草酸(0.82 g, 1.3 mmol), 2-フル

オロベンジルアミン(0.18 ml, 1.6 mmol), シアノリン酸ジエチル(0.22 ml, 1.3 mmol), トリエチルアミン(0.22 ml, 1.3 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)の混合物を室温で2時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(2-フルオロベンジル)-5-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノバレルアミド(0.67 g, 70.5 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値  $C_{43}H_{43}N_3O_5ClF \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 69.30; H, 5.95; N, 5.64.

実測値: C, 69.60; H, 5.94; N, 5.67.

$^1H$ -NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.42(9H, s), 1.67(4H, bs), 2.27-2.30(2H, m), 3.81(1H, bs), 3.98(1H, bs), 4.20(2H, d,  $J=6.4$ Hz), 4.47(2H, d,  $J=5.8$ Hz), 5.00(1H, bs), 6.36(1H, bs), 6.48-6.65(3H, m), 6.94-7.09(4H, m), 7.18-7.47(11H, m), 7.53-7.58(2H, m).

【0112】

(5) N-(2-フルオロベンジル)-5-[N'-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノバレルアミド 塩酸塩

N-(2-フルオロベンジル)-5-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノバレルアミド(0.59 g, 0.8 mmol)の2規定 塩酸 酢酸エチル溶液(10 ml)を室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄してN-(2-フルオロベンジル)-5-[N'-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノバレルアミド 塩酸塩(0.46 g, 86.8 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値  $C_{38}H_{36}N_3O_3Cl_2F \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 66.96; H, 5.47; N, 6.16.

実測値: C, 67.22; H, 5.50; N, 6.28.

$^1H$ -NMR( $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 1.58(4H, bs), 2.19(2H, bs), 3.76(2H, s), 4.01(2H, s),

4.28(2H, d, J=4.8Hz), 6.58-6.68(2H, m), 7.09-7.67(18H, m), 8.36(3H, bs)

【0113】

# 実施例8

N-(2-フルオロベンジル)-6-[N'-(2-(3-アミノメチルフェノキシ)-4-クロロフェニル)-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノヘキサンアミド 塩酸塩

(1) 6-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]アミノヘキサン酸 エチルエステル

[3-(2-アミノ-5-クロロフェノキシ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(3.5 g, 10 mmol), 6-ブromoヘキサン酸 エチルエステル(3.6 ml, 21 mmol), 炭酸カリウム(4.2 g, 10mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(30 ml)の混合物を60℃で24時間攪拌した。反応液を冷却後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、6-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]アミノヘキサン酸 エチルエステル(2.29 g, 46.6 %)の油状物を得た。

元素分析値  $C_{26}H_{35}N_2O_5Cl$ として

理論値: C,63.60; H,7.18; N,5.71.

実測値: C,63.83; H,7.23; N,5.59.

$^1H$ -NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.24(3H, t, J=7.4Hz), 1.33-1.45(12H, m), 1.55-1.72(4H, m), 2.28(2H, t, J=7.4Hz), 3.04-3.19(2H, m), 4.08(2H, q, J=7.4Hz), 4.29(2H, d, J=5.8Hz), 4.92(1H, bs), 6.61(1H, d, J=8.8Hz), 6.75(1H, dd, J=2.2 Hz), 6.84-7.04(4H, m), 7.24-7.32(1H, m).

【0114】

(2) 6-[N-(2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル)-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノヘキサン酸 エチルエステル

6-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]アミノヘキサン酸 エチルエステル(8.40 g, 17.6 mmol), 4-ジメチルアミノピリジン(4.3 g, 35.2 mmol)のテトラヒドロフラン(50 ml)溶液に4-フェニルベンゾイルクロリド, (7.6 g, 35.2 mmol)を加えた。反応液を室温で12時間攪拌

後、60℃で96時間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、6-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノヘキサン酸 エチルエステル(2.47 g, 81.8 %)の油状物を得た。

元素分析値  $C_{39}H_{43}N_2O_6Cl \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 69.79; H, 6.46; N, 4.17.

実測値: C, 69.59; H, 6.77; N, 4.14.

$^1H$ -NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.17-1.30(7H, m), 1.44(9H, s), 1.54-1.72(2H, m), 2.28(2H, t,  $J=7.3$ Hz), 3.78-3.87(2H, m), 4.12(2H, q,  $J=7.0$ Hz), 4.23(2H, d,  $J=6.0$ Hz), 4.92(1H, bs), 6.45-6.66(3H, m), 6.98-7.09(2H, m), 7.21(2H, d,  $J=8.2$ Hz), 7.34-7.47(7H, m), 7.54-7.59(2H, m).

【0115】

(3) 6-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノヘキサン酸

6-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノヘキサン酸 エチルエステル(2.3 g, 3.4 mmol)のテトラヒドロフラン(10 ml)とエタノール(10 ml)の溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液(7 ml, 7 mmol)を添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。反応液に水を加えて、1規定塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、6-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノヘキサン酸 (1.96 g, 89.9 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値  $C_{37}H_{39}N_2O_6Cl \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 68.14; H, 6.18; N, 4.30.

実測値: C, 68.51; H, 6.06; N, 4.34.

$^1H$ -NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.44(11H, s), 1.64(4H, bs), 2.31-2.37(2H, m), 3.70(1H, bs), 4.07(1H, bs), 4.25(2H, d,  $J=6.0$ Hz), 5.03(1H, bs), 6.56(1H, bs),

6.74(1H, bs), 6.97-7.01(3H, m), 7.18-7.22(3H, m), 7.31-7.58(9H, m).

【0116】

(4) N-(2-フルオロベンジル)-6-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノヘキサンアミド

6-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノヘキサン酸(0.84 g, 1.3 mmol), 2-フルオロベンジルアミン(0.18 ml, 1.6 mmol), シアノリン酸ジエチル(0.22 ml, 1.3 mmol), トリエチルアミン(0.22 ml, 1.3 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)の混合物を室温で2時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(2-フルオロベンジル)-6-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノヘキサンアミド(0.65 g, 67.0 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値  $C_{44}H_{45}N_3O_5ClF$ として

理論値: C, 70.43; H, 6.05; N, 5.60.

実測値: C, 70.29; H, 6.11; N, 5.52.

$^1H$ -NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.42(9H, s), 1.52-1.77(6H, m), 2.19(2H, t,  $J=7.8Hz$ ), 3.73(1H, bs), 3.95(1H, bs), 4.21(2H, d,  $J=6.6Hz$ ), 4.46(2H, d,  $J=6.2Hz$ ), 5.17(1H, bs), 6.07(1H, bs), 6.48(1H, bs), 6.58(1H, s), 6.69(1H, s), 6.98-7.47(15H, m), 7.53-7.58(2H, m).

【0117】

(5) N-(2-フルオロベンジル)-6-[N'-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノヘキサンアミド 塩酸塩

N-(2-フルオロベンジル)-6-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノヘキサンアミド(0.53 g, 0.7 mmol)の2規定 塩酸 酢酸エチル溶液(10 ml)を室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エチルエー

テルで洗浄してN-(2-フルオロベンジル)-6-[N'-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノヘキサノアミド 塩酸塩 (0.40 g, 83.3 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値  $C_{39}H_{38}N_3O_3Cl_2F \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 67.34; H, 5.64; N, 6.04.

実測値: C, 67.55; H, 5.63; N, 6.00.

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.30(2H, bs), 1.53(4H, bs), 2.13(2H, s), 3.74(2H, bs), 4.02(2H, s), 4.96(2H, s), 6.59-6.71(2H, m), 7.14-7.63(18H, m), 8.34(3H, bs).

【0118】

#### 実施例9

N-(2-フルオロベンジル)-3-[N'-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノプロピオンアミド 塩酸塩

(1) 3-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]アミノプロピオン酸 エチルエステル

[3-(2-アミノ-5-クロロフェノキシ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(2.8 g, 8.0 mmol), 3-ブromoプロピオン酸 エチルエステル(2.1 ml, 16 mmol), 炭酸カリウム(1.1 g, 8.0 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(30 ml)の混合物を60℃で72時間攪拌した。反応液を冷却後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]アミノプロピオン酸 エチルエステル(1.42 g, 39.6 %)の油状物を得た。

元素分析値  $C_{23}H_{29}N_2O_5Cl$ として

理論値: C, 61.53; H, 6.51; N, 6.24.

実測値: C, 61.25; H, 6.43; N, 6.37.

$^1H$ -NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.21(3H, t, J=7.0Hz), 1.45(9H, s), 2.59(2H, t, J=6.6Hz), 3.47(2H, t, J=6.6Hz), 4.09(2H, q, J=7.0Hz), 4.29(2H, d, J=6.0z), 4.93(1H, brs), 6.66(1H, d, J=8.6Hz), 6.77(1H, d, J=2.4Hz), 6.82-6.89(2H, m),



6.98-7.05(2H, m), 7.28(1H, t, J=7.8).

【0119】

(2) 3-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノプロピオン酸 エチルエステル

3-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]アミノプロピオン酸 エチルエステル(1.4 g, 3.0 mmol), 4-ジメチルアミノピリジン(0.74 g, 6.0 mmol)のテトラヒドロフラン(30 ml)溶液に4-フェニルベンゾイルクロリド(1.3 g, 6.0 mmol)を加えた。反応液を室温で3時間攪拌後、水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノプロピオン酸 エチルエステル(1.52 g, 80.9 %)の油状物を得た。

元素分析値  $C_{36}H_{37}N_2O_6Cl \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 67.76; H, 6.00; N, 4.39.

実測値: C, 67.95; H, 5.90; N, 4.35.

$^1H$ -NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.22(3H, t, J=7.1Hz), 1.44(9H, s), 2.73(1H, bs), 2.84(1H, bs), 4.03-4.17(4H, m), 4.23(2H, d, J=5.9Hz), 4.85(1H, bs), 6.47-6.67(3H, m), 6.96-7.10(2H, m), 7.19-7.27(2H, m), 7.31-7.47(7H, m), 7.54-7.58(2H, m).

【0120】

(3) 3-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノプロピオン酸

3-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノプロピオン酸 エチルエステル(1.5 g, 2.3 mmol)のテトラヒドロフラン(10 ml)とエタノール(10 ml)の溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液(5 ml, 5 mmol)を添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。反応液に水を加えて、1規定塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃

縮して、3-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノプロピオン酸 (1.35 g, 97.8 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値  $C_{34}H_{33}N_2O_6Cl$ として

理論値: C, 67.94; H, 5.53; N, 4.66.

実測値: C, 67.56; H, 5.52; N, 4.51.

$^1H$ -NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.43(9H, s), 2.78-2.92(2H, m), 3.99-4.15(5H, m), 4.98(1H, bs), 6.47-6.56(2H, m), 6.72(1H, s), 6.96-7.08(2H, m), 7.23-7.26(2H, m), 7.35-7.60(2H, m).

# 【0121】

(4) N-(2-フルオロベンジル)-3-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノプロピオンアミド

3-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノプロピオン酸(0.42 g, 0.70 mmol), 2-フルオロベンジルアミン(0.10 ml, 0.90 mmol), シアノリン酸ジエチル(0.13 ml, 0.90 mmol), トリエチルアミン(0.13 ml, 0.90 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)の混合物を室温で2時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(2-フルオロベンジル)-3-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノプロピオンアミド(0.39 g, 79.6 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値  $C_{41}H_{39}N_3O_5ClF \cdot H_2O$ として

理論値: C, 67.81; H, 5.69; N, 5.79.

実測値: C, 67.83; H, 5.44; N, 5.59.

$^1H$ -NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.42(9H, s), 2.51-2.82(2H, m), 4.01-4.34(4H, m), 4.47(2H, d, J=5.6Hz), 4.93(1H, bs), 6.41-6.59(3H, m), 6.88(1H, bs), 6.96-7.08(4H, m), 7.17-7.48(11H, m), 7.53-7.58(2H, m).

【0122】

(5) N-(2-フルオロベンジル)-3-[N'-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノプロピオンアミド 塩酸塩

N-(2-フルオロベンジル)-3-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノプロピオンアミド (0.35 g, 0.50 mmol) の2規定 塩酸 酢酸エチル溶液 (10 ml) を室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄してN-(2-フルオロベンジル)-3-[N'-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノプロピオンアミド 塩酸塩 (0.25 g, 78.1 %) の非結晶性固体を得た。

元素分析値  $C_{36}H_{32}N_3O_3Cl_2F \cdot 1/2H_2O$  として

理論値: C, 66.16; H, 5.09; N, 6.43.

実測値: C, 65.98; H, 5.12; N, 6.35.

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.41-2.79(2H, m), 3.87-4.00(2H, m), 4.28(2H, d, J=4.8 Hz), 4.57(2H, s), 6.58(1H, s), 6.72-6.76(1H, m), 7.12-7.20(3H, m), 7.26-7.68(15H, m), 8.50(2H, bs), 8.60(1H, s).

【0123】

実施例10

N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(2-アミノエチル)フェノキシ]-3-ピリジル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド 塩酸塩

(1) N-tert-ブトキシカルボニル-3-ヒドロキシブromoフェネチルアミン

3-メトキシフェネチルアミン (21.9 ml, 150 mmol) と 47 % 臭化水素酸 (100 ml) の混合物を、加熱還流下に10時間攪拌した。反応液を冷却後、溶媒を減圧下留去して残留物を水に注いだ。得られた混合物に水酸化ナトリウム (6 g, 150 mmol) の水溶液 (100 ml) を加えて室温で30分間攪拌した。次いで二炭酸ジ-tert-ブチル (32.7 g, 0.15 mmol) のジエチルエーテル溶液 (100 ml) を0℃で2時間かけて滴下した。反応混合物を0℃で12時間攪拌した後、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液をブラインで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して N-tert-ブ

トキシカルボニル-3-ヒドロキシフェネチルアミン (33.4 g, 95.3 %) の結晶を得た。

融点 84-85°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.44(9H, s), 2.72(2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 3.32-3.42(2H, m), 4.65(1H, bs), 6.56(1H, bs), 6.70-6.76(3H, m), 7.11-7.19(1H, m).

(2) [2-[3-(3-ニトロ-2-ピリジルオキシ)フェニル]エチル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル

2-クロロ-3-ニトロピリジン (4.76 g, 30 mmol), N-tert-ブトキシカルボニル-3-ヒドロキシフェネチルアミン (7.11 g, 30 mmol), 炭酸カリウム (4.14 g, 30 mmol) と N,N-ジメチルホルムアミド (50 ml) の混合物を 100°C で 12 時間攪拌した。反応液を冷却後、水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、[2-[3-(3-ニトロ-2-ピリジルオキシ)フェニル]エチル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル (10.1 g, 92.5 %) の黄色油状物を得た。

元素分析値  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_5$  として

理論値: C, 60.16; H, 5.89; N, 11.69.

実測値: C, 60.11; H, 5.98; N, 11.58.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.43(9H, s), 2.83(2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 3.39(2H, q,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 4.60(1H, bs), 7.03-7.19(4H, m), 7.34-7.42(1H, m), 7.32-8.39(2H, m).

【0124】

(3) [2-[3-(3-アミノ-2-ピリジルオキシ)フェニル]エチル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル

[2-[3-(3-ニトロ-2-ピリジルオキシ)フェニル]エチル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル (10.1 g, 28 mmol) のエタノール (100 ml) 溶液に 5% 炭素担持パラジウム (3.0 g) を添加した。得られる混合物を常温常圧条件下に水素添加した。触媒をろ別して、ろ液を減圧下濃縮した。[2-[3-(3-アミノ-2-ピリジルオキシ)フェニル]エチル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル (7.09 g, 76.9 %) の油状物を得た。

元素分析値  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$  として

理論値: C, 64.75; H, 7.09; N, 12.58.

実測値: C, 65.10; H, 6.83; N, 12.22.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.43(9H, s), 2.80(2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.33-3.43(2H, m), 3.92(2H, brs), 4.65(1H, bs), 6.84(1H, dd,  $J=2.7, 7.7\text{Hz}$ ), 6.98-7.06(4H, m), 7.27-7.36(1H, m), 7.56(1H, dd,  $J=1.5, 4.7\text{Hz}$ ).

【0125】

(4) 4-[2-[3-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチル]フェノキシ]-3-ピリジル]アミノ酪酸 エチルエステル

[2-[3-(3-アミノ-2-ピリジルオキシ)フェニル]エチル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(3.3 g, 10 mmol), 4-ブromo酪酸 エチルエステル(2.8 ml, 20 mmol), 炭酸カリウム(1.4 g, 10 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(30 ml)の混合物を60℃で72時間攪拌した。反応液を冷却後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-[2-[3-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチル]フェノキシ]-3-ピリジル]アミノ酪酸 エチルエステル(2.41 g, 54.4 %)の油状物を得た。

元素分析値  $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_5$ として

理論値: C, 64.99; H, 7.50; N, 9.47.

実測値: C, 64.80; H, 7.39; N, 9.22.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.26(3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.43(9H, s), 1.94-2.08(2H, m), 2.46(2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 2.80(2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.24(2H, bs), 3.33-3.43(2H, m), 4.11(2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.42(1H, bs), 4.65(1H, bs), 6.89-7.02(5H, m), 7.31(1H, t,  $J=7.9$ ), 7.46(1H, t,  $J=3.3\text{Hz}$ ).

【0126】

(5) 4-[N-[2-[3-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチル]フェノキシ]-3-ピリジル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ酪酸 エチルエステル

4-[2-[3-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチル]フェノキシ]-3-ピリジル]アミノ酪酸 エチルエステル(2.2 g, 5.0 mmol), 4-ジメチルアミノピリジン(1.2 g, 10 mmol)のテトラヒドロフラン(30 ml)溶液に4-フェニルベンゾイルク

ロリド(1.6 g, 7.5 mmol)を加えた。反応液を室温で5時間攪拌後、水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-[N-[2-[3-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチル]フェノキシ]-3-ピリジル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ酪酸 エチルエステル(2.54 g, 81.7 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値  $C_{37}H_{41}N_3O_6 \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C,70.23; H,6.69; N,6.64.

実測値: C,70.53; H,6.79; N,6.70.

$^1H$ -NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.24(3H, t,  $J=7.0$ Hz), 1.43(9H, s), 1.97-2.12(2H, m), 2.50(2H, t,  $J=7.4$ Hz), 2.69(2H, t,  $J=6.8$ Hz), 3.27(2H, bs), 4.12(2H, q,  $J=7.0$ Hz), 4.50(1H, bs), 6.63(1H, d,  $J=7.8$ Hz), 6.96-7.02(2H, m), 7.25-7.31(1H, m), 7.35-7.57(9H, m), 7.63(1H, dd,  $J=1.8, 7.8$ Hz), 7.97(1H, dd,  $J=4, 4.8$ Hz).

【0127】

(6) 4-[N-[2-[3-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチル]フェノキシ]-3-ピリジル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ酪酸

4-[N-[2-[3-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチル]フェノキシ]-3-ピリジル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ酪酸 エチルエステル(2.4 g, 3.8 mmol)のテトラヒドロフラン(10 ml)とエタノール(10 ml)の溶液に1規定 水酸化ナトリウム水溶液(7 ml, 7 mmol)を添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。反応液に水を加えて、1規定 塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、4-[N-[2-[3-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチル]フェノキシ]-3-ピリジル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ酪酸(2.19 g, 96.9 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値  $C_{35}H_{37}N_3O_6 \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C,69.52; H,6.33; N,6.95.

実測値: C,69.41; H,6.26; N,6.81.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.43(9H, s), 1.96(2H, bs), 2.55(2H, bs), 3.31(2H, bs), 3.93(1H, bs), 4.20(1H, bs), 4.73(1H, bs), 6.42(1H, s), 6.77-7.06(4H, m), 7.30-7.57(10H, m), 7.98(1H, dd,  $J=1.7, 4.9\text{Hz}$ ).

## 【0128】

(7) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチル]フェノキシ]-3-ピリジル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド

4-[N-[2-[3-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチル]フェノキシ]-3-ピリジル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ酪酸(1.0 g, 1.7 mmol), 2-フルオロベンジルアミン(0.23 ml, 2.0 mmol), シアノリン酸ジエチル(0.28 ml, 2.0 mmol), トリエチルアミン(0.28 ml, 2.0 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)の混合物を室温で2時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチル]フェノキシ]-3-ピリジル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド(0.92 g, 77.3 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値  $\text{C}_{42}\text{H}_{43}\text{N}_4\text{O}_5\text{F} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ として

理論値: C, 70.87; H, 6.23; N, 7.87.

実測値: C, 70.99; H, 6.12; N, 7.87.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.42(9H, s), 2.05(2H, bs), 2.43-2.47(2H, m), 2.67(2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.26(2H, bs), 3.97(1H, bs), 4.11(1H, bs), 4.50(1H, bs), 4.52(2H, d,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 6.46(1H, s), 6.56-6.60(1H, m), 6.82(1H, brs), 6.97-7.56(16H, m), 7.67(1H, dd,  $J=1.8, 7.6\text{Hz}$ ), 7.97(1H, dd,  $J=1.8, 5.0\text{Hz}$ ).

## 【0129】

(8) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(2-アミノエチル)フェノキシ]-3-ピリジル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド 塩酸塩

N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチル]フェノキシ]-3-ピリジル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルア

ミド(0.84 g, 1.2 mmol)の2規定 塩酸 酢酸エチル溶液(10 ml)を室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄して、N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(2-アミノエチル)フェノキシ]-3-ピリジル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド 塩酸塩(0.75 g, 92.6 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値  $C_{37}H_{36}N_4O_3ClF \cdot H_2O$ として

理論値: C, 67.62; H, 5.83; N, 8.53.

実測値: C, 67.83; H, 5.86; N, 8.46.

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.81-1.92(2H, m), 2.27-2.34(2H, m), 2.91-3.05(4H, m), 3.85(2H, bs), 4.29(2H, s), 6.35-6.62(1H, m), 6.87(1H, s), 7.11-7.66(16H, m), 7.94-7.98(2H, m), 8.10(2H, bs), 8.41(1H, bs).

【0130】

#### 実施例11

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-ビフェニルメチル)-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド 塩酸塩

(1) [3-(2-アミノフェノキシ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル

2-フルオロニトロベンゼンとN-tert-ブトキシカルボニル-3-ヒドロキシベンジルアミンより実施例1の(1),(2)と同様の方法を用いて合成した。(油状物)

$^1H$ -NMR(CDCl $_3$ )  $\delta$ : 1.44(9H, s), 3.78(2H, bs), 4.27(2H, d, J=5.8Hz), 4.88(1H, bs), 6.67-6.78(1H, m), 6.79-7.03(6H, m), 7.25(1H, t, J=7.6Hz).

【0131】

(2) [3-[2-(4-ビフェニルメチルアミノ)フェノキシ]ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル

[3-(2-アミノ-5-クロロフェノキシ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(6.3 g, 20 mmol), 4-フェニルベンズアルデヒド(4.4 g, 24 mmol), 酢酸(2 ml)とメタノール(50 ml)の混合液を室温で1時間攪拌した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(1.6 g, 24 mmol)を添加した。その後、室温で1時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで



精製して [3-[2-(4-ビフェニルメチルアミノ)フェノキシ]ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(8.40 g, 87.4 %)の油状物を得た。

元素分析値  $C_{31}H_{32}N_2O_3 \cdot 3/4H_2O$ として

理論値: C, 75.36; H, 6.83; N, 5.67.

実測値: C, 75.32; H, 6.86; N, 5.52.

$^1H$ -NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.44(9H, s), 4.29(2H, d,  $J=5.8Hz$ ), 4.41(2H, s), 4.66(1H, bs), 4.83(1H, bs), 6.61-7.06(7H, m), 7.22-7.60(10H, m).

【0132】

(3) N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニル]スクシンアミド酸 エチルエステル

[3-[2-(4-ビフェニルメチルアミノ)フェノキシ]ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(7.7 g, 16 mmol), エチルスクシニルクロリド(2.7 ml, 19 mmol), 炭酸水素ナトリウム(4.0 g, 48 mmol), 酢酸エチル(70 ml)と水(20 ml)の混合液を室温で2時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液をブラインで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニル]スクシンアミド酸 エチルエステル(8.33 g, 85.6 %)の油状物を得た。

元素分析値  $C_{37}H_{40}N_2O_6 \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 71.94; H, 6.69; N, 4.53.

実測値: C, 71.75; H, 6.75; N, 4.36.

$^1H$ -NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.25(3H, t,  $J=7.2Hz$ ), 1.43(9H, s), 2.42-2.75(4H, m), 4.07-4.20(4H, m), 4.73(1H, d,  $J=14.2Hz$ ), 4.81(1H, bs), 5.07(1H, d,  $J=14.2Hz$ ), 6.70-6.72(2H, m), 6.86(1H, d,  $J=8.0Hz$ ), 6.98-7.55(14H, m).

【0133】

(4) N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニル]スクシンアミド酸

N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニル]スクシンアミド酸 エチルエステル(7.9 g, 13 mmol)のテト

ラヒドロフラン(40 ml)とエタノール(40 ml)の溶液に1規定 水酸化ナトリウム水溶液(20 ml, 20 mmol)を添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。反応液に水を加えて、1規定 塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニル]スクシンアミド酸 (7.34 g, 97.3 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値  $C_{35}H_{36}N_2O_6 \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 71.29; H, 6.32; N, 4.75.

実測値: C, 71.35; H, 6.29; N, 4.66.

$^1H$ -NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.43(9H, s), 2.50-2.53(2H, m), 2.66-2.69(2H, m), 4.18(2H, d,  $J=3.8Hz$ ), 4.72-4.85(2H, m), 5.06(1H, d,  $J=13.2Hz$ ), 6.70(3H, m), 6.84-7.10(3H, m), 7.20-7.55(11H, m).

#### 【0134】

(5) N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニル]-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド

N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニル]スクシンアミド酸(1.16 g, 2mmol), 2-フルオロベンジルアミン(0.27 ml, 2.4mmol), シアノリン酸ジエチル(0.35ml, 2.4mmol), トリエチルアミン(0.33ml, 2.4mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)の混合物を室温で2時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニル]-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド(1.08 g, 78.8%)の非結晶性固体を得た。

元素分析値  $C_{42}H_{42}N_3O_5F \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 72.39; H, 6.22; N, 6.03.

実測値: C, 72.60; H, 6.21; N, 6.01.

$^1H$ -NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.40(9H, s), 2.55(4H, s), 4.17(2H, d,  $J=3.6Hz$ ), 4.43(2H, d,  $J=5.2Hz$ ), 5.07(1H, d,  $J=14.2Hz$ ), 5.11(1H, bs), 6.56(1H, bs), 6.69-

6.73(2H, m), 6.85(1H, d, J=8.2Hz), 6.97-7.08(4H, m), 7.19-7.55(14H, m).

【0135】

(6) N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-ビフェニルメチル)-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド 塩酸塩

N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニル]-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド(0.83 g, 1.2

mmol)の2規定 塩酸 酢酸エチル溶液(20 ml)を室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄して、N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-ビフェニルメチル)-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド 塩酸塩(0.70 g, 94.6 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値  $C_{37}H_{35}N_3O_3ClF$ として

理論値: C, 71.20; H, 5.65; N, 6.73.

実測値: C, 71.38; H, 5.76; N, 6.31.

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.36-2.49(4H, m), 4.00(2H, s), 4.28(2H, s), 4.48(1H, d, J=14.8Hz), 5.17(1H, d, J=14.8Hz), 6.91 (2H, d, J=8.0Hz), 7.10-7.63 (19H, m), 8.42(2H, bs).

【0136】

実施例12

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-ビフェニルメチル)-N'-(2-フルオロベンジル)マロンアミド 塩酸塩

(1) N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニル]マロンアミド酸 エチルエステル

[3-[2-(4-ビフェニルメチルアミノ)フェノキシ]ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(1.4 g, 3.0 mmol),エチルマロニルクロリド(0.58 ml, 4.5 mmol),炭酸水素ナトリウム(0.76 g, 9.0 mmol),酢酸エチル(15 ml)と水(5 ml)の混合液を室温で3時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液をブラインで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニル]マ

ロンアミド酸 エチルエステル(1.55 g, 88.8 %)の油状物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.19-1.33(3H, m), 1.44(9H, s), 3.32(2H, s), 4.07-4.19(4H, m), 4.74(1H, bs), 4.77(1H, d,  $J=14.7\text{Hz}$ ), 5.08(1H, d,  $J=14.7\text{Hz}$ ), 6.67-6.69(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.97-7.55(14H, m).

## 【0137】

(2) N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニル]マロンアミド酸

N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニル]マロンアミド酸 エチルエステル(1.6 g, 2.6 mmol)のテトラヒドロフラン(5 ml)とエタノール(5 ml)の溶液に1規定 水酸化ナトリウム水溶液(5 ml, 5 mmol)を添加した。得られた混合物を室温で3時間攪拌した。反応液に水を加えて、1規定 塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニル]マロンアミド酸 (1.40 g, 95.2 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値  $\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ として

理論値: C, 70.94; H, 6.13; N, 4.87.

実測値: C, 71.04; H, 6.05; N, 4.83.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.43(9H, s), 3.20(1H, d,  $J=19.4\text{Hz}$ ), 3.33(1H, d,  $J=19.4\text{Hz}$ ), 4.16(2H, d,  $J=5.0\text{Hz}$ ), 4.76(1H, bs), 4.97(2H, s), 6.60-6.63(2H, m), 6.83(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.01-7.09(3H, m), 7.19-7.55(11H, m).

## 【0138】

(3) N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニル]-N'-(2-フルオロベンジル)マロンアミド

N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニル]マロンアミド酸(0.57 g, 1.0 mmol), 2-フルオロベンジルアミン(0.14 ml, 1.2 mmol), シアノリン酸ジエチル(0.17 ml, 1.2 mmol), トリエチルアミン(0.17 ml, 1.2 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)の混合物を室温で2時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗

した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニル]-N'-(2-フルオロベンジル)マロンアミド(0.54 g, 81 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値  $C_{41}H_{40}N_3O_5F \cdot 1/4H_2O$ として

理論値: C, 72.60; H, 6.02; N, 6.20.

実測値: C, 72.62; H, 5.98; N, 6.10.

$^1H$ -NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.42(9H, s), 3.23(2H, s), 4.15(2H, d,  $J=4.4Hz$ ), 4.51(2H, d,  $J=5.8Hz$ ), 4.85(1H, d,  $J=14.4Hz$ ), 4.89(1H, bs), 5.01(1H, d,  $J=14.4Hz$ ), 6.63-6.67(2H, m), 6.82(1H, d,  $J=8.0Hz$ ), 6.94-7.06(5H, m), 7.16-7.56(13H, m), 8.45(1H, bs).

#### 【0139】

(4) N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-ビフェニルメチル)-N'-(2-フルオロベンジル)マロンアミド 塩酸塩

N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニル]-N'-(2-フルオロベンジル)マロンアミド(0.47 g, 0.70 mmol)の2規定 塩酸 酢酸エチル溶液(20 ml)を室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄して、N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-ビフェニルメチル)-N'-(2-フルオロベンジル)マロンアミド 塩酸塩(0.37 g, 88 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値  $C_{36}H_{33}N_3O_3ClF \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 69.84; H, 5.54; N, 6.79.

実測値: C, 69.47; H, 5.39; N, 6.59.

$^1H$ -NMR( $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 3.07(1H, d,  $J=15.4Hz$ ), 3.28(1H, d,  $J=15.4Hz$ ), 4.00(2H, s), 4.28(2H, s), 4.49(1H, d,  $J=15.2Hz$ ), 5.22(1H, d,  $J=15.2Hz$ ), 6.91-6.97(2H, m), 7.06-7.65(19H, m), 8.46(2H, bs).

#### 【0140】

#### 実施例13

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-ビフェニルメチル)-N'-(2-フ

ルオロベンジル)グルタルアミド 塩酸塩

(1) N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニル]グルタルアミド酸 エチルエステル

[3-[2-(4-ビフェニルメチルアミノ)フェノキシ]ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(1.4 g, 3.0 mmol), エチルグルタルクロリド(0.56 ml, 3.6 mmol), 炭酸水素ナトリウム(0.76 g, 9.0 mmol), 酢酸エチル(15 ml)と水(5 ml)の混合液を室温で3時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液をブラインで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニル]グルタルアミド酸 エチルエステル(1.33 g, 71.5 %)の油状物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.26(3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 1.43(9H, s), 1.92-1.99(2H, m), 4.87(1H, bs), 5.06(1H, d,  $J=14.3\text{Hz}$ ), 6.68-6.71(2H, m), 6.84(1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 6.99-7.06(3H, m), 7.18-7.56(12H, m).

【0141】

(2) N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニル]グルタルアミド酸

N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニル]グルタルアミド酸 エチルエステル(1.6 g, 2.6 mmol)のテトラヒドロフラン(5 ml)とエタノール(5 ml)の溶液に1規定 水酸化ナトリウム水溶液(5 ml, 5 mmol)を添加した。得られた混合物を室温で3時間攪拌した。反応液に水を加えて、1規定 塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニル]グルタルアミド酸 (1.14 g, 91.9 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値  $\text{C}_{36}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ として

理論値: C, 71.62; H, 6.51; N, 4.64.

実測値: C, 71.80; H, 6.33; N, 4.51.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.43(9H, s), 1.87-2.54(6H, m), 4.22-4.28(2H, m), 4.73(1

H, d, J=13.9Hz), 5.17(1H, d, J=13.9Hz), 6.68-6.81(2H, m), 6.98-7.02(3H, m), 7.24-7.59(12H, m).

## 【0142】

(3) N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニル]-N'-(2-フルオロベンジル)グルタルアミド

N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニル]グルタルアミド酸(0.57 g, 1.0 mmol), 2-フルオロベンジルアミン(0.14 ml, 1.2 mmol), シアノリン酸ジエチル(0.17 ml, 1.2 mmol), トリエチルアミン(0.17 ml, 1.2 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)の混合物を室温で2時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニル]-N'-(2-フルオロベンジル)グルタルアミド(1.14 g, 91.9 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値  $C_{43}H_{44}N_3O_5F \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 72.66; H, 6.38; N, 5.91.

実測値: C, 72.56; H, 6.23; N, 5.91.

$^1H$ -NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.41(9H, s), 1.90-2.01(4H, m), 2.19-2.28(4H, m), 4.17(2H, d, J=5.4Hz), 4.43(2H, d, J=5.8Hz), 4.67(1H, d, J=14.2Hz), 5.05(1H, bs), 5.09(1H, d, J=14.2Hz), 6.26(1H, bs), 6.68-6.71(2H, m), 6.85(1H, d, J=8.2Hz), 6.97-7.10(5H, m), 7.18-7.56(13H, m).

## 【0143】

(4) N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-ビフェニルメチル)-N'-(2-フルオロベンジル)グルタルアミド 塩酸塩

N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニル]-N'-(2-フルオロベンジル)グルタルアミド(0.47 g, 0.7

mmol)の2規定 塩酸 酢酸エチル溶液(20 ml)を室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した結晶をろ取した後、エチルエーテルで洗浄して、N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-ビフェニルメチル)-N'-(2-フルオ

ロベンジル)グルタルアミド 塩酸塩(0.33 g, 86.8 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値  $C_{38}H_{37}N_3O_3ClF \cdot H_2O$ として

理論値: C, 69.55; H, 5.99; N, 6.40.

実測値: C, 69.63; H, 5.89; N, 6.33.

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.76-1.87(2H, m), 2.10-2.16(4H, m), 3.99(2H, s), 4.25(2H, d,  $J=4.4$ Hz), 4.51(1H, d,  $J=15.1$ Hz), 5.14(1H, d,  $J=15.1$ Hz), 6.83-6.90(2H, m), 7.11-7.63(18H, m), 8.32-8.43(3H, m).

【0144】

#### 実施例14

N-[2-[3-(2-アミノエチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-ビフェニルメチル)-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド 塩酸塩

(1) 2-[3-(5-クロロ-2-ニトロフェノキシ)フェニル]エチルカルバミド酸 tert-ブチルエステル

4-クロロ-2-フルオロニトロベンゼン(7.0 g, 40 mmol), N-tert-ブトキシカルボニル-3-ヒドロキシフェネチルアミン (9.5 g, 40 mmol), 炭酸カリウム(5.5 g, 40 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(100 ml)の混合物を100℃で12時間攪拌した。反応液を冷却後、水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2-[3-(5-クロロ-2-ニトロフェノキシ)フェニル]エチルカルバミド酸 tert-ブチルエステル(15.2 g, 96.6 %)の油状物を得た。

元素分析値  $C_{19}H_{21}N_2O_5Cl$ として

理論値: C, 58.09; H, 5.39; N, 7.13.

実測値: C, 57.93; H, 5.42; N, 6.84.

$^1H$ -NMR(CDCl $_3$ )  $\delta$ : 1.43(9H, s), 2.82(2H, t,  $J=7.2$ Hz), 3.38(2H, q,  $J=7.2$ Hz), 4.58(1H, bs), 6.92-6.96(3H, m), 7.08(1H, d,  $J=7.6$ Hz), 7.15(1H, dd,  $J=2.2, 8.8$ Hz), 7.18(1H, m), 7.94(1H, d,  $J=8.8$ Hz).

【0145】

(2) 2-[3-(2-アミノ-5-クロロフェノキシ)フェニル]エチルカルバミド酸 tert-ブチルエステル



2-[3-(5-クロロ-2-ニトロフェノキシ)フェニル]エチルカルバミド酸 tert-ブチルエステル(14.7 g, 37.5 mmol)の酢酸エチル(300 ml)溶液に5% 炭素担持パラジウム(4.5 g)を添加した。得られた混合物を常温常圧条件下に水素添加した。触媒をろ別して、ろ液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取して 2-[3-(2-アミノ-5-クロロフェノキシ)フェニル]エチルカルバミド酸 tert-ブチルエステル(13.6 g, 100 %)の固体を得た。

元素分析値  $C_{19}H_{23}N_2O_3Cl$ として

理論値: C, 62.89; H, 6.39; N, 7.72.

実測値: C, 62.79; H, 6.51; N, 7.48.

$^1H$ -NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.43(9H, s), 2.77(2H, t,  $J=7.0Hz$ ), 3.31-3.39(2H, m), 4.10(2H, bs), 4.59(1H, bs), 6.76-6.85(4H, m), 6.90-6.96(2H, m), 7.21-7.30(1H, m).

【0146】

(3) 2-[3-[2-(4-ビフェニルメチルアミノ)-5-クロロフェノキシ]フェニル]エチルカルバミド酸 tert-ブチルエステル

2-[3-(2-アミノ-5-クロロフェノキシ)フェニル]エチルカルバミド酸 tert-ブチルエステル(3.6 g, 10 mmol), 4-フェニルベンジルクロリド(2.0 g, 10 mmol), 炭酸カリウム(1.0 g, 7.5 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(30 ml)の混合液を室温で12時間攪拌した後、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、2-[3-[2-(4-ビフェニルメチルアミノ)-5-クロロフェノキシ]フェニル]エチルカルバミド酸 tert-ブチルエステル(2.14 g, 40.5 %)のプリズム晶を得た。

融点 108-109°C

元素分析値  $C_{32}H_{33}N_2O_3Cl$ として

理論値: C, 72.65; H, 6.29; N, 5.29.

実測値: C, 72.93; H, 6.01; N, 5.36.

$^1H$ -NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.43(9H, s), 2.78(2H, t,  $J=7.1Hz$ ), 3.36(2H, q,  $J=7.1Hz$ ), 4.40(2H, d,  $J=5.2Hz$ ), 4.54(1H, bs), 4.68(1H, bs), 6.62(1H, d,  $J=8.8Hz$ ),

6.80(1H, d, J=2.2Hz), 6.85-6.92(2H, m), 6.95(2H, dd, J=2.2, 8.8Hz), 7.23-7.48(6H, m), 7.55-7.60(4H, m).

【0147】

(4) N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[3-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]スクシンアミド酸 エチルエステル

2-[3-[2-(4-ビフェニルメチルアミノ)-5-クロロフェノキシ]フェニル]エチルカルバミド酸 tert-ブチルエステル(3.7 g, 7.0 mmol), エチルスクシニルクロリド(1.5 ml, 10.5 mmol), 4-ジメチルアミノピリジン(1.28 g, 10.5 mmol)とテトラヒドロフラン(30 ml)の混合液を室温で12時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液をブラインで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[3-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]スクシンアミド酸 エチルエステル(4.38 g, 95.2 %)の油状物を得た。

元素分析値  $C_{38}H_{41}N_2O_6Cl \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 68.51; H, 6.35; N, 4.20.

実測値: C, 68.48; H, 6.52; N, 4.00.

$^1H$ -NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.25(3H, t, J=7.0Hz), 1.43(9H, s), 2.40-2.76(6H, m), 3.27-3.30(2H, m), 4.07-4.19(2H, m), 4.60(1H, bs), 4.73(1H, d, J=14.6Hz), 5.05(1H, d, J=14.6Hz), 6.64-6.67(2H, m), 6.77(1H, d, J=2.2Hz), 6.97-7.04(3H, m), 7.08-7.59(10H, m).

【0148】

(5) N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[3-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]スクシンアミド酸

N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[3-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]スクシンアミド酸 エチルエステル(3.9 g, 6.0 mmol)のテトラヒドロフラン(10 ml)とエタノール(10 ml)の溶液に1規定 水酸化ナトリウム水溶液(12 ml, 12 mmol)を添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。反応液に水を加えて、1規定 塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出

した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[3-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]スクシンアミド酸 (3.75 g, 99.5 %) の非結晶性固体を得た。

元素分析値  $C_{36}H_{37}N_2O_6Cl \cdot 1/4H_2O$  として

理論値: C, 68.24; H, 5.97; N, 4.42.

実測値: C, 68.27; H, 5.96; N, 4.46.

$^1H$ -NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.43(9H, s), 2.29-2.70(6H, m), 3.20-3.42(2H, m), 4.52(2H, d,  $J=14.6$ Hz), 4.71(1H, bs), 4.74(1H, d,  $J=14.6$ Hz), 6.30(1H, bs), 6.68-7.10(5H, m), 7.26-7.59(11H, m).

#### 【0149】

(6) N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[3-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド

N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[3-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]スクシンアミド酸 (1.3 g, 2.0 mmol), 2-フルオロベンジルアミン (0.27 ml, 2.4 mmol), シアノリン酸ジエチル (0.33 ml, 2.4 mmol), トリエチルアミン (0.33 ml, 2.4 mmol) と N,N-ジメチルホルムアミド (10 ml) の混合物を室温で2時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[3-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド (1.10 g, 74.8 %) の非結晶性固体を得た。

元素分析値  $C_{43}H_{43}N_3O_5ClF$  として

理論値: C, 70.15; H, 5.89; N, 5.71.

実測値: C, 70.09; H, 5.82; N, 5.50.

$^1H$ -NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.41(9H, s), 2.41-2.73(6H, m), 3.26-3.29(2H, m), 4.46(2H, d,  $J=6.0$ Hz), 4.65-4.78(2H, m), 5.01(1H, d,  $J=13.6$ Hz), 6.46(1H, bs), 6.62-6.74(3H, m), 7.00-7.08(5H, m), 7.18-7.58(12H, m).

## 【0150】

(7) N-[2-[3-(2-アミノエチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-ビフェニルメチル)-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド 塩酸塩

N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[3-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド(0.74 g, 1.0 mmol)の2規定 塩酸 酢酸エチル溶液(10 ml)を室温で1時間攪拌した。反応液を減圧か濃縮した。析出した結晶をろ取した後、エチルエーテルで洗浄してN-[2-[3-(2-アミノエチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-ビフェニルメチル)-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド 塩酸塩(0.66 g, 98.5 %)のプリズムを得た。

融点 123-125°C

元素分析値  $C_{38}H_{36}N_3O_3Cl_2F$ として

理論値: C, 67.86; H, 5.39; N, 6.25.

実測値: C, 67.55; H, 5.59; N, 6.29.

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.30-2.52(4H, m), 2.88-3.09(4H, m), 4.36(2H, s), 4.55(1H, d,  $J=14.8$ Hz), 5.12(1H, d,  $J=14.8$ Hz), 6.79-6.87 (2H, m), 6.94-7.63(18H, m), 8.04(2H, bs), 8.42(1H, bs).

## 【0151】

## 実施例15

N-[2-(4-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-ビフェニルメチル)-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド 塩酸塩

(1) 4-(2-ニトロフェノキシ)フェニル酢酸 メチルエステル

2-フルオロニトロベンゼン(1.1 g, 10 mmol), p-ヒドロキシフェニル酢酸 メチルエステル(1.7 g, 10 mmol)と炭酸カリウム(1.4 g, 10 mmol)の混合物を140°Cで1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈して水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に濃縮して、4-(2-ニトロフェノキシ)フェニル酢酸 メチルエステル(2.78 g, 96.9 %)の油状物を得た。

$^1H$ -NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 3.67(2H, s), 3.70(3H, s), 6.99(2H, d,  $J=8.0$ Hz), 7.02(1H, d,  $J=8.0$ Hz), 7.19(1H, t,  $J=8.0$ Hz), 7.28(2H, d,  $J=8.4$ Hz), 7.50(1H, t,  $J$

=8.0Hz), 7.94(1H, d, J=8.0Hz).

【0152】

(2) 4-(2-ニトロフェノキシ)フェニル酢酸

4-(2-ニトロフェノキシ)フェニル酢酸 メチルエステル(2.7 g, 9.3 mmol)のテトラヒドロフラン(50 ml)とメタノール(150 ml)の溶液に1規定 水酸化ナトリウム水溶液(41.7 ml, 41.7 mmol)を添加した。得られた混合物を40℃で1時間攪拌した。反応液に水と硫酸水素化カリウム(5.68 g, 41.7 mmol)を加えて、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、得られた固体を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶することにより4-(2-ニトロフェノキシ)フェニル酢酸 (1.83 g, 71.8 %)の結晶を得た。

融点 109-111℃

元素分析値  $C_{14}H_{11}NO_5$ として

理論値: C, 61.54; H, 4.06; N, 5.13.

実測値: C, 61.54; H, 4.08; N, 5.03.

$^1H$ -NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 3.62(2H, s), 7.01(2H, d, J=8.8Hz), 7.04(1H, d, J=8.2Hz), 7.20(1H, t, J=8.2Hz), 7.30(2H, d, J=8.8Hz), 7.50(1H, t, J=8.2Hz), 7.92(1H, d, J=8.2Hz).

【0153】

(3) [4-(2-ニトロフェノキシ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル

[4-(2-ニトロフェノキシ)フェニル]酢酸(0.42 g, 1.5 mmol)のtert-ブタノール(4 ml)溶液にジフェニルホスホリルアジド(0.398 ml, 1.85 mmol)を添加した。

反応混合物を室温で攪拌した後、90℃で2時間攪拌した。反応液を冷却後、水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、1規定 水酸化ナトリウム水溶液、水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した後、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して[4-(2-ニトロフェノキシ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(0.128 g, 24.2 %)の結晶を得た。

融点 89-90℃

元素分析値  $C_{18}H_{20}N_2O_5$ として

理論値: C, 62.78; H, 5.85; N, 8.13.

実測値: C, 62.71; H, 5.77; N, 8.43.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.47 (9H, s), 4.30 (2H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 4.85 (1H, bs), 6.98-7.03 (3H, m), 7.20 (1H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.30 (2H, t,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.50 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.95 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ).

【0154】

(4) [4-(2-アミノフェノキシ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル

[4-(2-ニトロフェノキシ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル (1.43 g, 4.15 mmol) のエタノール (20 ml) 溶液に 10% 炭素担持パラジウム (0.2 g) を添加した。得られた混合物を常温常圧条件下に水素添加した。触媒をろ別して、ろ液を減圧下濃縮した。[4-(2-アミノフェノキシ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル (1.13 g, 86.9 %) の油状物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.45 (9H, s), 3.78 (2H, bs), 4.25 (2H, d,  $J=5.8\text{Hz}$ ), 4.84 (1H, bs), 6.66-7.35 (8H, m).

【0155】

(5) [4-[2-(4-ビフェニルメチル)アミノフェノキシ]ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル

[4-(2-アミノフェノキシ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル (2.10 g, 6.66 mmol), 4-フェニルベンズアルデヒド (1.21 g, 6.66 mmol), 酢酸 (0.458 ml) とエタノール (30 ml) の混合液を室温で 30 分間攪拌した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (1.8 g, 10 mmol) を添加した。60℃ で 1 時間攪拌した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (1.8 g, 10 mmol) を更に添加して、60℃ で 1 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して [4-[2-(4-ビフェニルメチルアミノ)フェノキシ]ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル (0.488 g, 15.3 %) の結晶を得た。

融点 138-140℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.46 (9H, s), 4.27 (2H, d,  $J=5.8\text{Hz}$ ), 4.42 (2H, d,  $J=5.8\text{Hz}$ ), 4.65 (1H, t,  $J=5.8\text{Hz}$ ), 4.80 (1H, bs), 6.62-7.60 (17H, m).

## 【0156】

(6) N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニル]スクシンアミド酸 エチルエステル

[4-[2-(4-ビフェニルメチルアミノ)フェノキシ]ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(0.411 g, 0.855 mmol)の酢酸エチル(5 ml)溶液に1規定 水酸化ナトリウム水溶液(5.14 ml, 5.14 mmol)とエチルスクシニルクロリド(0.357 g, 2.17 mmol)を添加した。室温で1時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニル]スクシンアミド酸 エチルエステル(0.426 g, 81.9 %)の油状物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.28(3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 1.47(9H, s), 2.46-2.76(4H, m), 4.13(2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4.23(2H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 4.78(1H, d,  $J=14.2\text{Hz}$ ), 4.80(1H, bs), 5.04(1H, d,  $J=14.2\text{Hz}$ ), 6.73-7.55(17H, m).

## 【0157】

(7) N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニル]スクシンアミド酸

N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニル]スクシンアミド酸 エチルエステル(0.37 g, 0.61 mmol)のテトラヒドロフラン(4 ml)とメタノール(12 ml)の溶液に1規定 水酸化ナトリウム水溶液(2.71 ml, 2.71 mmol)を添加した。得られた混合物を60℃で2時間攪拌した。反応液に水と硫酸水素カリウム(0.37 g, 2.7 mmol)を加えて、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニル]スクシンアミド酸 (0.35 g, 99.4 %)の非結晶性固体を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.46(9H, s), 2.46-2.71(4H, m), 4.22(2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 4.78(1H, d,  $J=14.6\text{Hz}$ ), 4.82(1H, bs), 5.05(1H, d,  $J=14.6\text{Hz}$ ), 6.71-7.55(17H, m).

## 【0158】

(8) N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニル]-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド

N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニル]スクシンアミド酸(0.25 g, 0.43mmol), 2-フルオロベンジルアミン(0.0542 ml, 0.474 mmol), シアノリン酸ジエチル(0.0774 ml, 0.517 mmol), トリエチルアミン(0.0721 ml, 0.517 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(3 ml)の混合物を室温で12時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニル]-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド(50 mg, 17 %)の非結晶性固体を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.45(9H, s), 2.47-2.62(4H, m), 4.21(2H, d,  $J=5.8\text{Hz}$ ), 4.46(2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 4.75(1H, d,  $J=14.4\text{Hz}$ ), 4.85(1H, bs), 5.01(1H, d,  $J=14.4\text{Hz}$ ), 6.71-7.54(22H, m).

## 【0159】

(9) N-[2-(4-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-ビフェニルメチル)-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド 塩酸塩

N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニル]-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド(50 mg, 0.073 mmol)の2規定 塩酸 酢酸エチル溶液(2 ml)を室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮してN-[2-(4-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-ビフェニルメチル)-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド 塩酸塩(23 mg, 45 %)の非結晶性固体を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ : 2.06-2.30(4H, m), 3.75-3.83(3H, m), 4.08(2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 4.30(1H, d,  $J=15.0\text{Hz}$ ), 4.90(1H, d,  $J=15.0\text{Hz}$ ), 6.63-7.42(21H, m), 8.20(3H, bs).



【0160】

下記実施例において HPLC は以下の条件により測定した。

測定機器：島津製作所 LC-10Avp システム

カラム：CAPCELL PAK C18UG120, S-3  $\mu\text{m}$ , 2.0 X 50 mm 溶媒：A 液；0.1% トリフルオロ酢酸 含有水、B 液；0.1% トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル

グラジエントサイクル：0.00 分 (A 液 / B 液 = 90 / 10), 4.00 分 (A 液 / B 液 = 5 / 95), 5.50 分 (A 液 / B 液 = 5 / 95), 5.51 分 (A 液 / B 液 = 90 / 10), 8.00 分 (A 液 / B 液 = 90 / 10)

注入量：2  $\mu\text{l}$ 、流速：0.5 ml / min

検出法：UV 220 nm

下記実施例においてマスマスペクトル (MASS) は以下の条件により測定した。

測定機器：マイクロマス社 プラットホーム II

イオン化法：大気圧化学イオン化法 (Atmospheric Pressure Chemical Ionization: APCI)

【0161】

実施例16

1N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-ベンジル-N'-ベンジルスクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

1) p-ニトロフェノキシカルボニルワング

p-ヒドロキシメチルフェノキシメチルポリスチレン (以下 ワング と略す) (ポリマーラボラトリーズ社、250-300  $\mu\text{m}$ 、1.7 mmol / g) (1.00 g, 1.7 mmol) をジクロロメタン (15 ml) とピリジン (1.65 ml) の混合溶液に懸濁後、p-ニトロフェニルクロロホルメート (1.03 g, 5.11 mmol) および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.86 ml, 5.11 mmol) を添加した。これらの混合物を室温で 20 時間攪拌後、溶媒をろ去した。得られた樹脂を N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、メタノールでそれぞれ 3 回ずつ洗浄後、減圧下乾燥して p-ニトロフェノキシカルボニルワング (1.44 g) を得た。

元素分析実測値：N, 1.77 より樹脂 1g 当たりの担持量 1.26 mmol/g を求めた。

IR (KBr):  $1767\text{ cm}^{-1}$

【0162】

2) 3-(2-ニトロフェノキシ)ベンジルカルバミン酸 ワングエステル

p-ニトロフェノキシカルボニルレジン (1.35 g, 1.70 mmol)、3-(2-ニトロフェノキシ)ベンジルアミン (1.16 g, 4.75 mmol)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.8 ml, 4.75 mmol)、N, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) の混合物を室温で 67 時間攪拌後、溶媒をろ去した。得られた樹脂を N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、メタノールでそれぞれ 3 回ずつ洗浄後、減圧下乾燥して 3-(2-ニトロフェノキシ)ベンジルカルバミン酸 ワングエステル (1.5 g)

を得た。得られた 3-(2-ニトロフェノキシ)ベンジルカルバミン酸 ワングエステル (5 beads) をトリフルオロ酢酸-ジクロロメタン (3:1, 50  $\mu$ l) で処理して樹脂から 3-(2-ニトロフェノキシ)ベンジルアミンを切り出し、HPLC 分析を行った。

HPLC 分析 (220 nm): 純度 92 % (保持時間: 2.271 分)

【0163】

3) 3-(2-アミノフェノキシ)ベンジルカルバミン酸 ワングエステル

3-(2-ニトロフェノキシ)ベンジルカルバミン酸 ワングエステル (1.3 g, 1.4 mmol) を 2 M 塩化すず (II) N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (20 ml) に懸濁して 14 時間攪拌した。溶媒をろ去し、得られた樹脂を N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、メタノールでそれぞれ 3 回ずつ洗浄後、減圧下乾燥して 3-(2-アミノフェノキシ)ベンジルカルバミン酸 ワングエステル (1.4 g) を得た。得られた 3-(2-アミノフェノキシ)ベンジルカルバミン酸 ワングエステル (5 beads) をトリフルオロ酢酸-ジクロロメタン (3:1, 50  $\mu$ l) で処理して樹脂から 3-(2-アミノフェノキシ)ベンジルアミンを切り出し、HPLC 分析を行った。HPLC 分析 (220 nm): 純度 94 % (保持時間: 0.642 分)

【0164】

4) 3-(2-ベンジルアミノフェノキシ)ベンジルカルバミン酸 ワングエステル

3-(2-アミノフェノキシ)ベンジルカルバミン酸 ワングエステル (100 mg, 0.11 mmol) を 1% 酢酸含有 N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (3 ml) に懸濁後、

ベンズアルデヒド (0.56 ml, 5.5 mmol) 添加して室温で1時間攪拌した。さらに、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (346 mg, 55 mmol) を添加し、室温で 15 時間攪拌した。溶媒をろ去し、得られた樹脂を1% 酢酸含有N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、メタノールでそれぞれ3回ずつ洗浄後、減圧下乾燥して3-(2-ベンジルアミノフェノキシ)ベンジルカルバミン酸 ワングエステル (100 mg) を得た。得られた3-(2-ベンジルアミノフェノキシ)ベンジルカルバミン酸 ワングエステル (5 beads) をトリフルオロ酢酸-ジクロロメタン (3:1, 50  $\mu$ l) で処理して樹脂から3-(2-ベンジルアミノフェノキシ)ベンジルアミンを切り出し、HPLC分析 およびマススペクトル測定を行った。

HPLC 分析 (220 nm): 純度 93 % (保持時間: 2.772 分)

MASS (APCI<sup>-</sup>): 303 (M-1)

【0165】

5) N-ベンジル-N-[2-(3-ワングカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニルスクシニアミド酸 エチルエステル

3-(2-ベンジルアミノフェノキシ)ベンジルカルバミン酸 ワングエステル (200 mg, 0.22 mmol)、エチルスクシニルクロリド (362 mg, 2.2 mmol)、ピリジン (348 mg, 4.4 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (3 ml) の混合物を室温で 15 時間攪拌した。溶媒をろ去し、得られた樹脂をN,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド-水 (1:1) 混合溶液、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、メタノールでそれぞれ3回ずつ洗浄後、減圧下乾燥してN-ベンジル-N-[2-(3-ワングカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニルスクシニアミド酸 エチルエステル (200 mg) を得た。得られたN-ベンジル-N-[2-(3-ワングカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニルスクシニアミド酸 エチルエステル (5 beads) をトリフルオロ酢酸-ジクロロメタン (3:1, 50  $\mu$ l) で処理して樹脂からN-ベンジル-N-[2-(3-アミノメチル)フェノキシ]フェニルスクシニアミド酸 エチルエステルを切り出し、HPLC分析 およびマススペクトル測定を行った。

HPLC 分析 (220 nm): 純度 90 % (保持時間: 2.984 分)

MASS (APCI<sup>+</sup>): 433 (M+1)

## 【0166】

6) N-ベンジル-N-[2-(3-ワングカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニル  
スクシンアミド酸

N-ベンジル-N-[2-(3-ワングカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニルスクシンアミド酸 エチルエステル (200 mg, 0.22 mmol)、1規定 水酸化ナトリウム水溶液 (2.2 ml, 2.2 mmol)、テトラヒドロフラン (2.2 ml) の混合物を室温で 17 時間攪拌した。溶媒をろ去し、得られた樹脂をテトラヒドロフラン、テトラヒドロフラン-酢酸 (1:1) 混合溶液、テトラヒドロフラン-水 (1:1) 混合溶液、テトラヒドロフラン、メタノールでそれぞれ 3 回ずつ洗浄後、減圧下乾燥して N-ベンジル-N-[2-(3-ワングカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニルスクシンアミド酸 (200 mg) を得た。得られた N-ベンジル-N-[2-(3-ワングカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニルスクシンアミド酸 (5 beads) をトリフルオロ酢酸-ジクロロメタン (3:1, 50  $\mu$ l) で処理して樹脂から N-ベンジル-N-[2-(3-アミノメチル)フェノキシ]フェニルスクシンアミド酸を切り出し、HPLC 分析およびマススペクトル測定を行った。

HPLC 分析 (220 nm): 純度 92 % (保持時間: 2.623 分)

MASS (APCI<sup>+</sup>): 405 (M+1)

## 【0167】

7) N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-ベンジル-N'-ベンジルスク  
シンアミド トリフルオロ酢酸塩

N-ベンジル-N-[2-(3-ワングカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニルスクシンアミド酸 (100 mg)、ベンジルアミン (0.12 ml, 1.1 mmol)、BOP 試薬 (487 mg, 1.1 mmol)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.19 ml, 1.1 mmol)、N, N-ジメチルホルムアミド (1 ml) の混合物を室温で 17 時間攪拌した。溶媒をろ去し、得られた樹脂を N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルホルムアミド-水 (1:1) 混合溶液、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、メタノールでそれぞれ 3 回ずつ洗浄後、減圧下乾燥して N-[2-(3-ワングカルボニルアミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-ベンジル-N'-ベンジルスクシンアミド (100 mg) を得た。得られた N-[2-(3-ワングカルボニルアミノメチルフェノキシ)フェ

ニル]-N-ベンジル-N'-ベンジルスクシンアミド (47 mg) をトリフルオロ酢酸-ジクロロメタン (3:1, 1 ml) で処理してN-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-ベンジル-N'-ベンジルスクシンアミド トリフルオロ酢酸塩 (15 mg) を得た。

HPLC 分析 (220 nm): 純度 91 % (保持時間: 3.022 分)

MASS (APCI<sup>+</sup>): 494 (M+1)

<sup>1</sup>H-NMR(CDC13) δ: 2.40-2.60 (4H, m), 3.83 (2H, s), 4.37 (2H, d, J=5.8Hz), 4.55 (1H, d, J=14.4 Hz), 5.17 (1H, 14.4Hz), 6.60-6.70 (1H, m), 6.70-7.30 (18H, m).

実施例16と同様にして以下の化合物を製造した。

【0168】

#### 実施例17

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-ベンジル-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 26 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 87 % (保持時間: 3.189 分)

MASS (APCI<sup>+</sup>): 512 (M+1)

#### 実施例18

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-ベンジル-N'-(2,6-ジフルオロベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 25 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 88 % (保持時間: 3.186 分)

MASS (APCI<sup>+</sup>): 530 (M+1)

#### 実施例19

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-ベンジル-N'-(3,4-ジフルオロベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸

塩収量: 25 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 89 % (保持時間: 3.261 分)

MASS (APCI<sup>+</sup>): 530 (M+1)

実施例20

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-ベンジル-N'-(2-トリフルオロメチルベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 25 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 86 % (保持時間: 3.369分)

MASS (APCI<sup>+</sup>): 562 (M+1)

【0169】

実施例21

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-ベンジル-N'-(4-メトキシベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 23 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 86 % (保持時間: 3.160 分)

MASS (APCI<sup>+</sup>): 524 (M+1)

実施例22

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-ベンジル-N'-[2-(2,4-ジクロロフェネチル)]スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 28 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 86 % (保持時間: 3.490 分)

MASS (APCI<sup>+</sup>): 576 (M+1), 578 (M+3)

実施例23

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-ベンジル-N'-(1-ナフチルメチル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 26 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 88 % (保持時間: 3.374 分)

MASS (APCI<sup>+</sup>): 544 (M+1)

実施例24

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-ベンジル-N'-(1-インダニル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 25 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 81 % (保持時間: 3.296 分)

MASS (APCI<sup>+</sup>): 520 (M+1)

【0170】

#### 実施例25

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-ベンジル-N'-(3-ピリジルメチル)  
)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 28 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 84 % (保持時間: 2.497 分)

MASS (APCI<sup>+</sup>): 495 (M+1)

#### 実施例26

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-ベンジル-N'-(1,2,3,4-テトラヒ  
ドロイソキノリノ)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 23 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 79 % (保持時間: 3.309 分)

MASS (APCI<sup>+</sup>): 520 (M+1)

#### 実施例27

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-ベンジル-N'-(4-フェニルピペラ  
ジノ)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 28 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 85 % (保持時間: 3.011 分)

MASS (APCI<sup>+</sup>): 549 (M+1)

#### 実施例28

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-ベンジル-N'-[2-(1-ピロリジノ  
エチル)]スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 27 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 71 % (保持時間: 3.548 分)

MASS (APCI<sup>+</sup>): 501 (M+1)

【0171】

#### 実施例29

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-フェノキシベンジル)-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 8.7 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 100 % (保持時間: 3.742 分)

MASS (APCI<sup>+</sup>): 604 (M+1)

#### 実施例30

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-フェノキシベンジル)-N'-(2,6-ジフルオロベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 7.9 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 100 % (保持時間: 3.736 分)

MASS (APCI<sup>+</sup>): 622 (M+1)

#### 実施例31

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-フェノキシベンジル)-N'-(3,4-ジフルオロベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 8.8 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 100 % (保持時間: 3.778 分)

MASS (APCI<sup>+</sup>): 604 (M+1)

#### 実施例32

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-フェノキシベンジル)-N'-(2-トリフルオロメチルベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 11 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 99 % (保持時間: 3.864 分)

MASS (APCI<sup>+</sup>): 654 (M+1)

【0172】

#### 実施例33

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-フェノキシベンジル)-N'-(2-メトキシベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 4.6 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 100 % (保持時間: 3.154 分)



MASS (APCI<sup>+</sup>): 616 (M+1)

実施例34

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-フェノキシベンジル)-N'-[2-(2,4-ジクロロフェネチル)]スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 10 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 100 % (保持時間: 3.367 分)

MASS (APCI<sup>+</sup>): 668 (M+1), 670 (M+3)

実施例35

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-フェノキシベンジル)-N'-(1-ナフチルメチル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 11 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 100 % (保持時間: 3.873 分)

MASS (APCI<sup>+</sup>): 636 (M+1)

実施例36

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-フェノキシベンジル)-N'-(1-インダニル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 10 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 99 % (保持時間: 3.813 分)

MASS (APCI<sup>+</sup>): 612 (M+1)

【0173】

実施例37

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-フェノキシベンジル)-N'-(2-ピリジルメチル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 7.1 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 99 % (保持時間: 3.147 分)

MASS (APCI<sup>+</sup>): 587 (M+1)

実施例38

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-フェノキシベンジル)-N'-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリノ)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 9.1 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 98 % (保持時間: 3.392 分)

MASS (APCI<sup>+</sup>) : 612 (M+1)

#### 実施例39

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-フェノキシベンジル)-N'-(4-フェニルピペラジノ)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 7.8 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 99 % (保持時間: 3.824 分)

MASS (APCI<sup>+</sup>) : 641 (M+1)

#### 実施例40

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-フェノキシベンジル)-N'-[2-(1-ピロリジノエチル)]スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 6.5 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 98 % (保持時間: 3.175 分)

MASS (APCI<sup>+</sup>) : 593 (M+1)

【0174】

#### 実施例41

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-tert-ブチルベンジル)-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 21 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 77 % (保持時間: 3.596 分)

MASS (APCI<sup>+</sup>) : 568 (M+1)

#### 実施例42

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-tert-ブチルベンジル)-N'-(2,6-ジフルオロベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 24 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 80 % (保持時間: 3.601 分)

MASS (APCI<sup>+</sup>) : 586 (M+1)

#### 実施例43

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-tert-ブチルベンジル)-N'-(3,4-ジフルオロベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 21 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 72 % (保持時間: 3.640 分)

MASS (APCI<sup>+</sup>) : 586 (M+1)

#### 実施例44

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-tert-ブチルベンジル)-N'-(2-トリフルオロメチルベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 23 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 82 % (保持時間: 3.739 分)

【0175】

#### 実施例45

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-tert-ブチルベンジル)-N'-(4-メトキシベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 20 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 75 % (保持時間: 3.568 分)

MASS (APCI<sup>+</sup>) : 580 (M+1)

#### 実施例46

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-tert-ブチルベンジル)-N'-[2-(2,4-ジクロロフェネチル)]スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 23 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 85 % (保持時間: 3.868 分)

MASS (APCI<sup>+</sup>) : 632 (M+1), 634 (M+3)

#### 実施例47

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-tert-ブチルベンジル)-N'-(1-ナフチルメチル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 22 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 86 % (保持時間: 3.741 分)

MASS (APCI<sup>+</sup>) : 600 (M+1)

実施例48

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-tert-ブチルベンジル)-N'-(1-インダニル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 22 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 71 % (保持時間: 3.688 分)

MASS (APCI<sup>+</sup>) : 576 (M+1)

【0176】

実施例49

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-tert-ブチルベンジル)-N'-(3-ピリジルメチル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 24 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 78 % (保持時間: 2.963 分)

MASS (APCI<sup>+</sup>) : 551 (M+1)

実施例50

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-tert-ブチルベンジル)-N'-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリノ)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 22 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 72 % (保持時間: 3.694 分)

MASS (APCI<sup>+</sup>) : 576 (M+1)

実施例51

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-tert-ブチルベンジル)-N'-(4-フェニルピペラジノ)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 25 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 81 % (保持時間: 3.436 分)

MASS (APCI<sup>+</sup>) : 605 (M+1)

実施例52

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-tert-ブチルベンジル)-N'-[2-(1-ピロリジノエチル)]スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 7.4 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 99 % (保持時間: 3.004 分)

MASS (APCI<sup>+</sup>): 557 (M+1)

【0177】

#### 実施例53

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(1-ナフチルメチル)-N'-(2-フル  
オロベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 19 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 80 % (保持時間: 3.388 分)

MASS (APCI<sup>+</sup>): 562 (M+1)

#### 実施例54

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(1-ナフチルメチル)-N'-(2,6-ジ  
フルオロベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 20 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 80 % (保持時間: 3.390 分)

MASS (APCI<sup>+</sup>): 580 (M+1)

#### 実施例55

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(1-ナフチルメチル)-N'-(3,4-ジ  
フルオロベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 20 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 77 % (保持時間: 3.445 分)

MASS (APCI<sup>+</sup>): 580 (M+1)

#### 実施例56

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(1-ナフチルメチル)-N'-(2-トリ  
フルオロメチルベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 21 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 74 % (保持時間: 3.544 分)

MASS (APCI<sup>+</sup>): 612 (M+1)

【0178】

#### 実施例57

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(1-ナフチルメチル)-N'-(4-メトキシベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 19 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 80 % (保持時間: 3.357 分)

MASS (APCI<sup>+</sup>): 574 (M+1)

#### 実施例58

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(1-ナフチルメチル)-N'-[2-(2,4-ジクロロフェネチル)]スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 21 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 79 % (保持時間: 3.662 分)

MASS (APCI<sup>+</sup>): 626 (M+1), 628 (M+3)

#### 実施例59

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(1-ナフチルメチル)-N'-(1-ナフチルメチル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 21 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 76 % (保持時間: 3.554 分)

MASS (APCI<sup>+</sup>): 594 (M+1)

#### 実施例60

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(1-ナフチルメチル)-N'-(1-インドニル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 21 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 76 % (保持時間: 3.481 分)

MASS (APCI<sup>+</sup>): 570 (M+1)

【0179】

#### 実施例61

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(1-ナフチルメチル)-N'-(3-ピリジルメチル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 25 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 76 % (保持時間: 2.723 分)

MASS (APCI<sup>+</sup>) : 587 (M+1)

実施例62

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(1-ナフチルメチル)-N'-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリノ)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 23 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 73 % (保持時間: 3.494 分)

MASS (APCI<sup>+</sup>) : 570 (M+1)

実施例63

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(1-ナフチルメチル)-N'-(4-フェニルピペラジノ)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 26 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 68 % (保持時間: 3.209 分)

MASS (APCI<sup>+</sup>) : 599 (M+1)

実施例64

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(1-ナフチルメチル)-N'-[2-(1-ピロリジノエチル)]スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 24 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 68 % (保持時間: 2.763 分)

MASS (APCI<sup>+</sup>) : 551 (M+1)

【0180】

実施例65

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-アセトアミドベンジル)-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 29 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 76 % (保持時間: 2.899 分)

MASS (APCI<sup>+</sup>) : 569 (M+1)

実施例66

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-アセトアミドベンジル)-N'-(2,6-ジフルオロベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 30 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 75 % (保持時間: 2.903 分)

MASS (APCI<sup>+</sup>) : 587 (M+1)

実施例67

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-アセトアミドベンジル)-N'-(3,4-ジフルオロベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 29 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 76 % (保持時間: 2.976 分)

MASS (APCI<sup>+</sup>) : 587 (M+1)

実施例68

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-アセトアミドベンジル)-N'-(2-トリフルオロメチルベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 29 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 75 % (保持時間: 3.100 分)

MASS (APCI<sup>+</sup>) : 619 (M+1)

【0181】

実施例69

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-アセトアミドベンジル)-N'-(4-メトキシベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 25 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 75 % (保持時間: 2.865 分)

MASS (APCI<sup>+</sup>) : 581 (M+1)

実施例70

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-アセトアミドベンジル)-N'-(2-(2,4-ジクロロフェネチル)]スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 30 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 82 % (保持時間: 3.229 分)

MASS (APCI<sup>+</sup>) : 633 (M+1), 635 (M+3)

実施例71



N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-アセトアミドベンジル)-N'-(1-ナフチルメチル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 29 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 79 % (保持時間: 3.106 分)

MASS (APCI<sup>+</sup>) : 601 (M+1)

#### 実施例72

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-アセトアミドベンジル)-N'-(1-インダニル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 21 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 77 % (保持時間: 3.004 分)

MASS (APCI<sup>+</sup>) : 576 (M+1)

【0182】

#### 実施例73

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-アセトアミドベンジル)-N'-(3-ピリジルメチル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 28 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 83 % (保持時間: 2.237 分)

MASS (APCI<sup>+</sup>) : 552 (M+1)

#### 実施例74

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-アセトアミドベンジル)-N'-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリノ)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 27 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 74 % (保持時間: 3.028 分)

MASS (APCI<sup>+</sup>) : 577 (M+1)

#### 実施例75

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-アセトアミドベンジル)-N'-(4-フェニルピペラジノ)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 32 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 78 % (保持時間: 2.723 分)

MASS (APCI<sup>+</sup>) : 606 (M+1)

実施例76

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-アセトアミドベンジル)-N'-[2-(1-ピロリジノエチル)]スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 29 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 74 % (保持時間: 2.283 分)

MASS (APCI<sup>+</sup>) : 558 (M+1)

【0183】

実施例77

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-シアノベンジル)-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 9.5 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 99 % (保持時間: 3.297 分)

MASS (APCI<sup>+</sup>) : 537 (M+1)

実施例78

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-シアノベンジル)-N'-(2,6-ジフルオロベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 12 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 99 % (保持時間: 3.297 分)

MASS (APCI<sup>+</sup>) : 555 (M+1)

実施例79

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-シアノベンジル)-N'-(3,4-ジフルオロベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 7.6 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 100 % (保持時間: 3.360 分)

MASS (APCI<sup>+</sup>) : 555 (M+1)

実施例80

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-シアノベンジル)-N'-(2-トリフルオロメチルベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 12 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 91 % (保持時間: 3.481 分)

MASS (APCI<sup>+</sup>) : 587 (M+1)

【0184】

#### 実施例81

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-シアノベンジル)-N'-(2-メトキシベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 8.5 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 99 % (保持時間: 3.355 分)

MASS (APCI<sup>+</sup>) : 549 (M+1)

#### 実施例82

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-シアノベンジル)-N'-[2-(2,4-ジクロロフェネチル)]スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 11 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 97 % (保持時間: 3.614 分)

MASS (APCI<sup>+</sup>) : 601 (M+1), 603 (M+3)

#### 実施例83

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-シアノベンジル)-N'-(1-ナフチルメチル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 11 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 93 % (保持時間: 3.500 分)

MASS (APCI<sup>+</sup>) : 569 (M+1)

#### 実施例84

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-シアノベンジル)-N'-(1-インドニル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 11 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 100 % (保持時間: 3.412 分)

MASS (APCI<sup>+</sup>) : 545 (M+1)

【0185】

実施例85

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-シアノベンジル)-N'-(2-ピリジルメチル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 8.8 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 100 % (保持時間: 2.664 分)

MASS (APCI<sup>+</sup>): 520 (M+1)

実施例86

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-シアノベンジル)-N'-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリノ)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 11 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 99 % (保持時間: 3.438 分)

MASS (APCI<sup>+</sup>): 545 (M+1)

実施例87

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-シアノベンジル)-N'-(4-フェニルピペラジノ)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 12 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 100 % (保持時間: 3.163 分)

MASS (APCI<sup>+</sup>): 574 (M+1)

実施例88

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-シアノベンジル)-N'-[2-(1-ピロリジノエチル)]スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 8.7 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 99 % (保持時間: 2.682 分)

MASS (APCI<sup>+</sup>): 525 (M+1)

【0186】

実施例89

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 9.0 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 98 % (保持時間: 3.331 分)

MASS (APCI<sup>+</sup>) : 601 (M+1)

#### 実施例90

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-  
N'-(2,6-ジフルオロベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 10 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 98 % (保持時間: 3.329 分)

MASS (APCI<sup>+</sup>) : 620 (M+1)

#### 実施例91

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-  
N'-(3,4-ジフルオロベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 11 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 97 % (保持時間: 3.369 分)

MASS (APCI<sup>+</sup>) : 620 (M+1)

#### 実施例92

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-  
N'-(2-トリフルオロメチルベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 8.7 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 99 % (保持時間: 3.509 分)

MASS (APCI<sup>+</sup>) : 652 (M+1)

【0187】

#### 実施例93

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-  
N'-(2-メトキシベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 3.9 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 98 % (保持時間: 3.359 分)

MASS (APCI<sup>+</sup>) : 614 (M+1)

#### 実施例94

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-  
N'-[2-(2,4-ジクロロフェネチル)]スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 9.6 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 98 % (保持時間: 3.629 分)

MASS (APCI<sup>+</sup>) : 666 (M+1), 668 (M+3)

#### 実施例95

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-  
N'-(1-ナフチルメチル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 11 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 96 % (保持時間: 3.511 分)

MASS (APCI<sup>+</sup>) : 634 (M+1)

#### 実施例96

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-  
N'-(1-インダニル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 6.4 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 97 % (保持時間: 3.397 分)

MASS (APCI<sup>+</sup>) : 610 (M+1)

【0188】

#### 実施例97

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-  
N'-(2-ピリジルメチル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 5.5 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 99 % (保持時間: 2.666 分)

MASS (APCI<sup>+</sup>) : 585 (M+1)

#### 実施例98

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-  
N'-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリノ)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 5.9 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 94 % (保持時間: 3.421 分)

MASS (APCI<sup>+</sup>) : 610 (M+1)

実施例99

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-  
N'-(4-フェニルピペラジノ)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 7.3 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 100 % (保持時間: 3.152 分)

MASS (APCI<sup>+</sup>) : 639 (M+1)

実施例100

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-  
N'-[2-(1-ピロリジノエチル)]スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 5.1 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 98 % (保持時間: 2.721 分)

MASS (APCI<sup>+</sup>) : 591 (M+1)

【0189】

実施例101

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(2-フルオレニルメチル)-N'-(2-  
フルオロベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 9.5 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 99 % (保持時間: 3.774 分)

MASS (APCI<sup>+</sup>) : 600 (M+1)

実施例102

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(2-フルオレニルメチル)-N'-(2,  
6-ジフルオロベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 10 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 99 % (保持時間: 3.775 分)

MASS (APCI<sup>+</sup>) : 618 (M+1)

実施例103

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(2-フルオレニルメチル)-N'-(3,  
4-ジフルオロベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 11 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 100 % (保持時間: 3.882 分)

MASS (APCI<sup>+</sup>) : 618 (M+1)

#### 実施例104

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(2-フルオレニルメチル)-N'-(2-トリフルオロメチルベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 12 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 99 % (保持時間: 3.902 分)

MASS (APCI<sup>+</sup>) : 650 (M+1)

【0190】

#### 実施例105

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(2-フルオレニルメチル)-N'-(2-メトキシベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 8.0 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 99 % (保持時間: 3.794 分)

MASS (APCI<sup>+</sup>) : 612 (M+1)

#### 実施例106

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(2-フルオレニルメチル)-N'-[2-(2,4-ジクロロフェネチル)]スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 13 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 99 % (保持時間: 4.011 分)

MASS (APCI<sup>+</sup>) : 664 (M+1), 666 (M+3)

#### 実施例107

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(2-フルオレニルメチル)-N'-(1-ナフチルメチル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 8.6 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 99 % (保持時間: 3.916 分)

MASS (APCI<sup>+</sup>) : 632 (M+1)

#### 実施例108



N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(2-フルオレニルメチル)-N'-(1-インダニル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 11 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 100 % (保持時間: 3.858 分)

MASS (APCI<sup>+</sup>) : 608 (M+1)

【0191】

#### 実施例109

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(2-フルオレニルメチル)-N'-(2-ピリジルメチル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 13 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 100 % (保持時間: 3.176 分)

MASS (APCI<sup>+</sup>) : 583 (M+1)

#### 実施例110

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(2-フルオレニルメチル)-N'-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリノ)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 11 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 97 % (保持時間: 3.867 分)

MASS (APCI<sup>+</sup>) : 608 (M+1)

#### 実施例111

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(2-フルオレニルメチル)-N'-(4-フェニルピペラジノ)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 11 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 96 % (保持時間: 3.610 分)

MASS (APCI<sup>+</sup>) : 637 (M+1)

#### 実施例112

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(2-フルオレニルメチル)-N'-[2-(1-ピロリジノエチル)]スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 13 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 100 % (保持時間: 3.179 分)

MASS (APCI<sup>+</sup>): 589 (M+1)<sup>+</sup>

【0192】

以下に本発明化合物の薬理作用を具体的に示すが、これらに限定されるものではない。なお、大腸菌を用いての遺伝子操作法は、モレキュラー・クローニング (Molecular Cloning, T. Mariatis ら)、1989年度版に記載の方法に従った。

(1) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ1 (SSTR1) DNAのクローニング

公知のヒト・SSTR1 cDNAの塩基配列〔プロシーディング・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・ユーエスエー (Proc. Natl. Acad. Sci., USA), 89巻、251-255頁、1992年〕に基づき、DNAオリゴマーS1-1及びS1-2を合成した。S1-1の配列は、5'-GGTCGACCTCAGCTAGGATGTTCCCAATG-3' (配列番号: 1) であり、S1-2の配列は、5'-GGTCGACCCGGGCTCAGAGCGTCGTGAT-3' (配列番号: 2) である。鋳型としては、ヒト染色体DNA (クロンテック社、カタログ番号CL6550-1) を用いた。該DNA 0.5 ngに前記のDNAオリゴマーをそれぞれ25 pmol加え、Pfu DNAポリメラーゼ (ストラタジーン(株)) 2.5単位を用いてポリメラーゼ連鎖反応を行った。反応液組成は、該Pfu DNAポリメラーゼに添付された指示書に従った。反応条件は、94℃で1分間、63℃で1分間、75℃で2分間を1サイクルとして、35サイクル繰り返した。反応液を1%アガロースゲルで電気泳動したところ、目的とするサイズ (約1.2 kb) のDNA断片が特異的に増幅されていた。該DNA断片をアガロースゲルから常法に従って回収し、HincIIサイトで開裂したpUC118に接続し、コンピテントセルであるエシェリヒア コリ (Escherichia coli) JM109に形質転換した。該DNA断片を含むプラスミドを有する形質転換体を選抜し、蛍光色素を用いた自動塩基配列解析装置ALF DNAシーケンサー (ファルマシア社製造) で挿入DNA断片の塩基配列を確認したところ、塩基配列から予想されるアミノ酸配列は、前記の文献に記載された配列と完全に一致した。

## 【0193】

## (2) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ1 (SSTR1) DNAの発現プラスミドの構築

CHO (チャイニーズハムスター卵巣) 細胞での発現ベクターとしては、pAKKO-111を用いた。pAKKO-111は次のように構築した。特開平5-076385号公報に記載のpTB1417からHind III及びCla I処理によってSR $\alpha$ プロモーター及びpolyA付加シグナルを含む1.4 kbのDNA断片を得た。また、pTB348 [バイオケミカル・アンド・バイオフィジカル・リサーチ・コミュニケーションズ (Biochem. Biophys. Res. Commun.), 128, 256-264頁, 1985年] からCal I及びSal I処理によりジヒドロ葉酸還元酵素 (DHFR) 遺伝子を含む4.5 kbのDNA断片を得た。これらのDNA断片をT4ポリメラーゼ処理により末端を平滑末端にした後、T4リガーゼにより連結し、pAKKO-111プラスミドを構築した。次に前記(1)で得られたヒト・SSTR1 DNA断片を有するプラスミド5  $\mu$ gを制限酵素Sal Iで消化した後、1%アガロースゲル電気泳動を行い、ヒト・SSTR1をコードする1.2 kbのDNA断片を回収した。そして、前記の発現ベクターpAKKO-111 (5.5 kb) 1  $\mu$ gをSal Iで消化し、ヒト・SSTR1 DNA断片を挿入するためのクローニング部位を作成した。該発現ベクター断片と1.2 kbのDNA断片をT4 DNAリガーゼを用いて結合し、反応液を塩化カルシウム法にて大腸菌JM109に導入し、形質転換体の中からヒト・SSTR1 DNA断片がプロモーターに対して順方向に挿入された発現プラスミドpA1-11-SSTR1を得た。この形質転換体をエシェリヒア コリJM109/pA-1-11-SSTR1と表示する。

## 【0194】

(3) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ1 (SSTR1) DNAのCHO (dhfr<sup>-</sup>) 細胞への導入と発現

CHO (dhfr<sup>-</sup>) 細胞1X10<sup>6</sup>細胞を、直径8 cmのシャーレを用いて、10%ウシ胎児血清を含むハムF12培地で24時間培養し、この細胞に前記(2)で得たヒト・SSTR1 cDNA発現プラスミド1 pA-1-11-SS

TR1、10  $\mu$ gをリン酸カルシウム法（セル フェクト トランスフェクション キット；ファルマシア（Cell Pfect Transfection Kit; Pharmacia））で導入した。導入24時間後、培地を10%透析ウシ胎児血清を含むDMEM培地に換えて、本培地でコロニーを形成する細胞（すなわち、DHFR+細胞）を選択した。さらに、選択された細胞を限界希釈法によって単一細胞からクローニングし、ソマトスタチン蛋白質活性を以下の方法で測定した。ヒト・SSTR cDNA発現細胞株を測定用緩衝液〔50 mMのトリス塩酸、1 mMのEDTA、5 mMの塩化マグネシウム、0.1%のBSA、0.2 mg/mlのパシトラシン、10  $\mu$ g/mlのロイペプチン、1  $\mu$ g/mlのペプスタチン、200 units/mlのアプロチニン（pH 7.5）〕で希釈し、細胞数を200  $\mu$ l当たり $2 \times 10^4$ 個に調整した。200  $\mu$ lをチューブに分注し、5 nM [ $^{125}$ I]-ソマトスタチン-14（2000 Ci/mmol, アマシャム（Amersham））2  $\mu$ lを添加し、25℃、60分間インキュベーションした。また、非特異的結合量（NSB）を測定するために、ソマトスタチン-14（ $10^{-4}$ M）2  $\mu$ lを加えたチューブもインキュベーションした。洗浄用緩衝液〔50 mMのトリス塩酸、1 mMのEDTA、5 mMの塩化マグネシウム（pH 7.5）〕（1.5 ml）を添加し、GF/Fガラス繊維ろ紙（Whatman社）でろ過、さらに同緩衝液（1.5 ml）で洗浄した。ろ紙の [ $^{125}$ I] を $\gamma$ -カウンターで測定した。このようにして、ソマトスタチン結合性の高い細胞株、SSTR1-8-3を選択した。

#### 【0195】

（4）ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ2（SSTR2）DNAのクローニング

公知のヒト・SSTR2 cDNAの塩基配列〔プロシーディング・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・ユーエスエー（Proc. Natl. Acad. Sci., USA）, 89巻、251-255頁、1992年〕に基づき、DNAオリゴマーPT-1及びPT-2を合成した。PT-1の配列は、5'-GGTCGACACCATGGACATGGCGGATGAG-3'（配列番号：3）であり、PT-2の配列は、5'-GGTCGACAGTTCAGATACTGGT

TTGG-3' (配列番号: 4) である。ヒト下垂体 cDNA (クロンテック社、カタログ番号 7173-1) を鋳型として用いた。該 cDNA 1 ng に前記 DNA オリゴマーをそれぞれ 25 pmol 加え、Taq DNA ポリメラーゼ (宝酒造(株)) 2.5 単位を用いてポリメラーゼ連鎖反応を行った。反応液組成は、前記 Taq DNA ポリメラーゼに添付された指示書に従った。反応条件は、94℃で30秒間、52℃で20秒間、72℃で60秒間を1サイクルとして、30サイクル繰り返した。反応液を1%アガロースゲルで電気泳動したところ、目的とするサイズ (約 1.1 kb) の DNA 断片が特異的に増幅されていた。該 DNA 断片をアガロースゲルから常法に従って回収し、Hinc II サイトで開裂した pUC118 に接続し、コンピテントセルであるエシェリヒア コリ (Escherichia coli) JM109 に形質転換した。該 DNA 断片を含むプラスミドを有する形質転換体を 2 株 (No. 5 及び No. 7) 選抜し、蛍光色素を用いた自動塩基配列解析装置 373A DNA シーケンサー (アプライドバイオシステム社製) で挿入 DNA 断片の塩基配列を確認したところ、No. 5 株の Sal I - Bst P I 間の 770 ベース断片の配列中に点変異が 1 ケ所確認され、No. 7 株の Bst P I - Sal I 間の 360 ベース断片の配列中に点変異が 1 ケ所確認された。そこで、No. 5 株の Bst P I - Sal I 断片及び No. 7 株の Bst P I - Sal I を除いた残りの断片を、アガロース電気泳動で精製し、これらをライゲーション反応で繋げたプラスミドを構築した。本プラスミドの挿入 DNA 断片の塩基配列を確認したところ、前記文献に記載された配列と完全に一致した。

#### 【0196】

(5) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ 2 (SSTR2) DNA の発現プラスミドの構築

CHO (チャイニーズハムスター卵巣) 細胞での発現ベクターとしては、前記 (2) 記載の pAKKO-111 を用いた。前記 (4) で得られたヒト・SSTR2 cDNA 断片を有するプラスミド 5 µg を制限酵素 Sal I で消化した後、1%アガロースゲル電気泳動を行い、ヒト・SSTR2 をコードする 1.1 kb の DNA 断片を回収した。そして、前記発現ベクター pAKKO-111 (5.5 kb) 1 µg を Sal I で消化し、ヒト・SSTR2 DNA 断片を挿入する

ためのクローニング部位を作成した。該発現ベクター断片と1.1 kbのDNA断片をT4 DNAリガーゼを用いて結合し、反応液を塩化カルシウム法にて大腸菌JM109に導入し、形質転換体の中からヒト・SSTR2 DNA断片がプロモーターに対して順方向に挿入された発現プラスミドpAC01を得た。この形質転換体をエシェリヒア コリ (*Escherichia coli*) JM109/pAC01と表示する。

(6) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ2 (SSTR2) DNAのCHO (dhfr<sup>-</sup>) 細胞への導入と発現

CHO (dhfr<sup>-</sup>) 細胞1X10<sup>6</sup>細胞を、直径8 cmのシャーレを用いて、10%ウシ胎児血清を含むハムF12培地で24時間培養し、この細胞に前記(5)で得たヒト・SSTR2 cDNA発現プラスミド pAC01、10 μgをリン酸カルシウム法 (Cell Pfect Transfection Kit; Pharmacia) で導入した。導入24時間後、培地を10%透析ウシ胎児血清を含むDMEM培地に換えて、本培地でコロニーを形成する細胞 (すなわち、DHFR<sup>+</sup>細胞) を選択した。さらに、選択された細胞を限界希釈法によって単一細胞からクローニングし、ヒト・SSTR2を高発現する細胞株、SSTR2-HS5-9を選択した。

【0197】

(7) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ3 (SSTR3) DNAのクローニング

公知のヒト・SSTR3 cDNAの塩基配列 [モレキュラーエンドクリノロジー (Mol. Endocrinol.), 6巻, 2136-2142頁, 1992年] に基づき、DNAオリゴマー、S3-1及びS3-2を合成した。S3-1の配列は、5'-GGTCGACCTCAACCATGGACATGCTTCATC-3' (配列番号: 5) であり、S3-2の配列は、5'-GGTCGACTTTCCCCAGGCCCCCTACAGGTA-3' (配列番号: 6) である。鋳型としては、ヒト染色体DNA (クロンテック社、カタログ番号CL6550-1) を用いた。該DNA0.5 ngに前記DNAオリゴマーをそれぞれ25 pmol加え、Pfu DNAポリメラーゼ (ストラタジーン(株)) 2.5単位を用いてポリメラーゼ連鎖反応を行った。反応液組成は、Pfu DNAポリメラーゼに添付された

指示書に従った。反応条件は、94℃で1分間、63℃で1分間、75℃で2分間を1サイクルとして、35サイクル繰り返した。反応液を1%アガロースゲルで電気泳動したところ、目的とするサイズ(約1.3 kb)のDNA断片が特異的に増幅されていた。塩基配列から予想されるアミノ酸配列は、前記文献に記載された配列と完全に一致した。

#### (8) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ3 (SSTR3) DNAの発現プラスミドの構築

CHO細胞での発現ベクターとしては、前記(2)記載のpAKKO-111を用いた。前記(7)で得られたヒト・SSTR3 DNA断片を有するプラスミド5 μgを制限酵素Sal Iで消化した後、1%アガロースゲル電気泳動を行い、ヒト・SSTR3をコードする1.3 kbのDNA断片を回収した。そして、前記の発現ベクターpAKKO-111(5.5 kb)1 μgをSal Iで消化し、ヒト・SSTR3 DNA断片を挿入するためのクローニング部位を作成した。該発現ベクターと1.3 kbのDNA断片とをT4 DNAリガーゼを用いて結合し、反応液を塩化カルシウム法にて大腸菌JM109に導入し、形質転換体の中からヒト・SSTR3 DNA断片がプロモーターに対して順方向に挿入された発現プラスミドpA1-11-SSTR3を得た。この形質転換体をエシェリヒア コリ (Escherichia coli) JM109/pA-1-11-SSTR3と表示する。

【0198】

#### (9) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ3 (SSTR3) DNAのCHO (dhfr<sup>-</sup>) 細胞への導入と発現

CHO (dhfr<sup>-</sup>) 細胞 $1 \times 10^6$ 細胞を、直径8 cmのシャーレを用いて、10%ウシ胎児血清を含むハムF12培地で24時間培養し、この細胞に前記(5)で得たヒト・SSTR3 DNA発現プラスミド pA-1-11-SSTR3、10 μgをリン酸カルシウム法で導入した。導入24時間後、培地を10%透析ウシ胎児血清を含むDMEM培地に換えて、本培地でコロニーを形成する細胞(すなわち、DHFR<sup>+</sup>細胞)を選択した。さらに、選択された細胞を限界希釈法によって単一細胞からクローニングし、これらの細胞のソマトスタチンレ

セプター蛋白質発現能を前記(3)記載のバインディングアッセイにより測定した。このようにして、ソマトスタチン結合活性の高い細胞株、SSTR3-15-19を選択した。

#### (10) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ4 (SSTR4) DNAのクローニング

公知のヒト・SSTR4 DNAの塩基配列〔プロシーディング・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・ユーエスエー (Proc. Natl. Acad. Sci., USA)、90巻、4196-4200頁、1993年〕に基づき、DNAオリゴマー、S4-1及びS4-2を合成した。S4-1の配列は、5'-GGCTCGAGTCACCATGAGCGCCCCCTCG-3' (配列番号: 7) であり、S4-2の配列は、5'-GGGCTCGAGCTCCTCAGAA GGTGGTGG-3' (配列番号: 8) である。鋳型としては、ヒト染色体DNA (クロンテック社、カタログ番号CL6550-1) を用いた。該DNA 0.5 ngに前記DNAオリゴマーをそれぞれ25 pmol加え、PfuDNAポリメラーゼ (ストラタジーン(株)) 2.5単位を用いてポリメラーゼ連鎖反応を行った。反応液組成は、PfuDNAポリメラーゼに添付された指示書に従った。反応条件は、94℃で1分間、66℃で1分間、75℃で2分間を1サイクルとして、35サイクル繰り返した。反応液を1%アガロースゲルで電気泳動したところ、目的とするサイズ (約1.2 kb) のDNA断片が特異的に増幅されていた。前記(1)記載の方法により該DNA断片の塩基配列を確認したところ、塩基配列から予想されるアミノ酸配列は、前記文献に記載された配列と完全に一致した。

#### 【0199】

#### (11) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ4 (SSTR4) DNAの発現プラスミドの構築

CHO細胞での発現ベクターとしては、前記(2)記載のpAKKO-111を用いた。前記(10)で得られたヒト・SSTR4 DNA断片を有するプラスミド5 µgを制限酵素XhoIで消化した後、1%アガロースゲル電気泳動を行い、ヒト・SSTR4をコードする1.2 kbのDNA断片を回収した。そし



て、前記の発現ベクター pAKKO-111 (5.5 kb) 1  $\mu$ g を Sal I で消化し、ヒト・SSTR4 DNA断片を挿入するためのクローニング部位を作成した。該発現ベクター断片と1.2 kbのDNA断片とをT4 DNAリガーゼを用いて結合し、反応液を塩化カルシウム法にて大腸菌 JM109 に導入し、形質転換体の中からヒト・SSTR4 DNA断片がプロモーターに対して順方向に挿入された発現プラスミド pA1-11-SSTR4 を得た。この形質転換体をエシェリヒア コリ (*Escherichia coli*) JM109 / pA1-11-SSTR4 と表示する。

(12) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ4 (SSTR4) DNAのCHO (dhfr<sup>-</sup>) 細胞への導入と発現

CHO (dhfr<sup>-</sup>) 細胞  $1 \times 10^6$  細胞を、直径8 cmのシャーレを用いて、10%ウシ胎児血清を含むハムF12培地で24時間培養し、この細胞に前記(8)で得たヒト・SSTR4 DNA発現プラスミド pA1-11-SSTR4、10  $\mu$ g をリン酸カルシウム法で導入した。導入24時間後、培地を10%透析ウシ胎児血清を含むDMEM培地に換えて、本培地でコロニーを形成する細胞(すなわち、DHFR<sup>+</sup>細胞)を選択した。さらに、選択された細胞を限界希釈法によって単一細胞からクローニングし、これらの細胞のソマトスタチンレセプター蛋白質発現能を前記(3)記載のバインディングアッセイにより測定した。このようにして、ソマトスタチン結合活性の高い細胞株、SSTR4-1-2を選択した。

【0200】

(13) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ (SSTR5) DNAのクローニング

公知のヒト・SSTR5 cDNAの塩基配列 [Biochem. Biophys. Res. Commun., 195巻, 844-852頁, 1993年] に基づき、DNAオリゴマー、S5-1及びS5-2を合成した。S5-1の配列は、5'-GGTCGACCAACCATGGAGCCCCCTGTTCCC-3' (配列番号: 9) であり、S5-2の配列は、5'-CCGTCGACACTCTCACAGCTTGCTGG-3' (配列番号: 10) である。鋳型としては、ヒト染色体DNA (クロソ

テック社、カタログ番号CL6550-1)を用いた。該DNA 0.5 ngに前記DNAオリゴマーをそれぞれ25 pmol加え、Pfu DNAポリメラーゼ(ストラタジーン(株)) 2.5単位を用いてポリメラーゼ連鎖反応を行った。反応液組成は、Pfu DNAポリメラーゼに添付された指示書に従った。反応条件は、94℃で1分間、66℃で1分間、75℃で2分間を1サイクルとして、35サイクル繰り返した。反応液を1%アガロースゲルで電気泳動したところ、目的とするサイズ(約1.1 kb)のDNA断片が特異的に増幅されていた。前記(1)記載の方法により該DNA断片の塩基配列を確認したところ、塩基配列から予想されるアミノ酸配列は、前記文献に記載された配列と完全に一致した。

#### 【0201】

(14) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ5 (SSTR5) DNAの発現プラスミドの構築

CHO細胞での発現ベクターとしては、前記(2)記載のpAKKO-111を用いた。前記(13)で得られたヒト・SSTR5 DNA断片を有するプラスミド5 µgを制限酵素Sal Iで消化した後、1%アガロースゲル電気泳動を行い、ヒト・SSTR5をコードする1.1 kbのDNA断片を回収した。そして、前記の発現ベクターpAKKO-111 (5.5 kb) 1 µgをSal Iで消化し、ヒト・SSTR5 DNA断片を挿入するためのクローニング部位を作成した。該発現ベクター断片と1.1 kbのDNA断片とをT4 DNAリガーゼを用いて結合し、反応液を塩化カルシウム法にて大腸菌JM109に導入し、形質転換体の中からヒト・SSTR5 DNA断片がプロモーターに対して順方向に挿入された発現プラスミドpA1-11-SSTR5を得た。この形質転換体をエシェリヒア コリ (Escherichia coli) JM109/pA-1-11-SSTR5と表示する。

#### 【0202】

(15) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ5 (SSTR5) DNAのCHO (dhfr<sup>-</sup>) 細胞への導入と発現

CHO (dhfr<sup>-</sup>) 細胞1×10<sup>6</sup>細胞を、直径8 cmのシャーレを用いて、10%ウシ胎児血清を含むハムF12培地で24時間培養し、この細胞に前記(

11) で得たヒト・SSTR5 cDNA発現プラスミド pA-1-11-SSTR5、10  $\mu$ g をリン酸カルシウム法で導入した。導入24時間後、培地を10%透析ウシ胎児血清を含むDMEM培地に換えて、本培地でコロニーを形成する細胞（すなわち、DHFR<sup>+</sup>細胞）を選択した。さらに、選択された細胞を限界希釈法によって単一細胞からクローニングし、これらの細胞のソマトスタチンレセプター蛋白質発現能を前記(3)記載のバインディングアッセイにより測定した。このようにして、ソマトスタチン結合活性の高い細胞株、SSTR5-32-4を選択した。

#### 【0203】

実験例1 ヒトソマトスタチンレセプターを含有するCHO細胞膜画分の調製  
ヒトソマトスタチンレセプター発現CHO細胞株、SSTR1-8-3、SSTR2-HS5-9、SSTR3-15-19、SSTR4-1-2、あるいはSSTR5-32-4 (10<sup>9</sup>個) を5mM EDTAを添加したリン酸緩衝生理食塩水(PBS-EDTA)に浮遊させ遠心した。細胞のペレットに細胞用ホモジネートバッファー(10mM NaHCO<sub>3</sub>、5mM EDTA、pH=7.5)を10ml加え、ポリトロンホモジナイザーを用いてホモジネートした。400xgで15分遠心して得られた上清をさらに、100,000xgで1時間遠心し、膜画分の沈澱物を得た。この沈澱物を2mlのアッセイバッファー(25ml トリス塩酸、1ml EDTA、0.1% BSA(ウシ血清アルブミン)、0.25ml PMSF、1  $\mu$ g/ml ペプスタチン、20  $\mu$ g/ml ロイペプチン、10  $\mu$ g/ml フォスフォラミドン、pH=7.5)に懸濁し、100,000xgで1時間遠心した。沈澱物として回収された膜画分を再び20mlのアッセイバッファーに懸濁し、分注して、-80℃で保存し、使用の都度解凍して用いた。

#### 【0204】

実験例2 <sup>125</sup>I-ソマトスタチン結合阻害率の測定

実施例1で調製した膜画分をアッセイバッファーで希釈して、3  $\mu$ g/mlとし、チューブに173  $\mu$ l ずつ分注した。DMSOに溶解した化合物2  $\mu$ l と、200 pMの放射標識化ソマトスタチン(<sup>125</sup>I-ソマトスタチン: アマシャム社製)25  $\mu$ l とを同時に添加した。最大結合量を測定するために、DMSO2  $\mu$ l

と、200 pMの $^{125}\text{I}$ -ソマトスタチン 25  $\mu\text{l}$  とを添加した反応液を調製した。また、非特異的結合を測定するために、DMSOに溶解した100  $\mu\text{M}$ のソマトスタチン 2  $\mu\text{l}$  と、200 pMの $^{125}\text{I}$ -ソマトスタチン 25  $\mu\text{l}$  とを添加した反応液も同時に調製した。25℃で60分反応させた後、ポリエチレンイミン処理したワットマングラスフィルター（GF-B）を用いて反応液を吸引ろ過した。ろ過後、 $\gamma$ -カウンターを用いてろ紙上に残った $^{125}\text{I}$ -ソマトスタチンの放射活性を測定した。式

$$\text{PBM} = (\text{B} - \text{NSB}) / (\text{B}_0 - \text{NSB}) \times 100$$

（PBM：Percent Maximum Binding、B：化合物を加えたときの放射活性、 $\text{B}_0$ ：最大結合放射活性、NSB：非特異結合放射活性）を計算して、各被検物質の結合率（%）を求めた。また、被検物質の濃度変化させて結合率を求め、50%結合を阻害する被検物質の濃度（ $\text{IC}_{50}$ 値）をHillプロットより算出した。

以下に示す化合物の上記の方法で調べた各ヒト・ソマトスタチン受容体に対する反応性（ $\text{IC}_{50}$ 値、 $\mu\text{M}$ ）は、各ヒト・ソマトスタチン受容体の何れかに対して10  $\mu\text{M}$ 以下の活性を示した。

#### 【0205】

実施例1の化合物

実施例2の化合物

実施例3の化合物

実施例4の化合物

実施例5の化合物

実施例6の化合物

実施例7の化合物

実施例8の化合物

実施例9の化合物

実施例10の化合物

実施例11の化合物

実施例12の化合物

実施例13の化合物

実施例14の化合物

実施例15の化合物

実施例19の化合物

実施例20の化合物

実施例22の化合物

実施例23の化合物

実施例24の化合物

実施例26の化合物

実施例27の化合物

実施例29の化合物

実施例30の化合物

実施例31の化合物

実施例32の化合物

実施例33の化合物

実施例34の化合物

実施例35の化合物

実施例36の化合物

【0206】

実施例37の化合物

実施例38の化合物

実施例39の化合物

実施例40の化合物

実施例41の化合物

実施例42の化合物

実施例43の化合物

実施例44の化合物

実施例45の化合物

実施例46の化合物

実施例47の化合物

実施例48の化合物

実施例49の化合物

実施例50の化合物

実施例51の化合物

実施例52の化合物

実施例53の化合物

実施例54の化合物

実施例55の化合物

実施例56の化合物

実施例57の化合物

実施例58の化合物

実施例59の化合物

実施例60の化合物

実施例61の化合物

実施例62の化合物

実施例63の化合物

実施例64の化合物

実施例65の化合物

実施例66の化合物

【 0 2 0 7 】

実施例67の化合物

実施例68の化合物

実施例69の化合物

実施例70の化合物

実施例71の化合物

実施例72の化合物

実施例74の化合物

実施例75の化合物

実施例76の化合物

実施例77の化合物

実施例79の化合物

実施例80の化合物

実施例82の化合物

実施例83の化合物

実施例84の化合物

実施例86の化合物

実施例87の化合物

実施例89の化合物

実施例90の化合物

実施例92の化合物

実施例93の化合物

実施例94の化合物

実施例95の化合物

実施例96の化合物

実施例98の化合物

実施例99の化合物

実施例101の化合物

実施例102の化合物

実施例103の化合物

実施例104の化合物

【 0 2 0 8 】

実施例105の化合物

実施例106の化合物

実施例107の化合物

実施例108の化合物

実施例109の化合物

実施例110の化合物

実施例111の化合物

実施例112の化合物

【0209】

【発明の効果】

本発明の化合物 (I) またはその塩は、優れたソマトスタチン受容体作動作用を有し、かつ低毒性であるので、この作用に関連する疾患の安全な予防・治療薬となり得る。

【0210】

【配列表】

配列番号：1

配列の長さ：30

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（合成DNA）

配列：

GGTCGACCTC AGCTAGGATG TTCCCCAATG

30

【0211】

配列番号：2

配列の長さ：28

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（合成DNA）

配列：

GGTCGACCCG GGCTCAGAGC GTCGTGAT

28

【0212】

配列番号：3

配列の長さ：28

配列の型：核酸



鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（合成DNA）

配列：

GGTCGACACC ATGGACATGG CGGATGAG

28

【0213】

配列番号：4

配列の長さ：26

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（合成DNA）

配列：

GGTCGACAGT TCAGATACTG GTTTGG

26

【0214】

配列番号：5

配列の長さ：30

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（合成DNA）

配列：

GGTCGACCTC AACCATGGAC ATGCTTCATC

30

【0215】

配列番号：6

配列の長さ：29

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（合成DNA）

配列：

GGTCGACTTT CCCCAGGCCC CTACAGGTA

29

【0216】

配列番号：7

配列の長さ：28

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（合成DNA）

配列：

GGCTCGAGTC ACCATGAGCG CCCCCTCG

28

【0217】

配列番号：8

配列の長さ：27

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（合成DNA）

配列：

GGGCTCGAGC TCCTCAGAAG GTGGTGG

27

【0218】

配列番号：9

配列の長さ：28

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（合成DNA）

配列：

GGTCGACCAC CATGGAGCCC CTGTTCCC

28

【0219】

配列番号：10

配列の長さ：26

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸（合成DNA）

配列：

CCGTCGACAC TCTCACAGCT TGCTGG

26

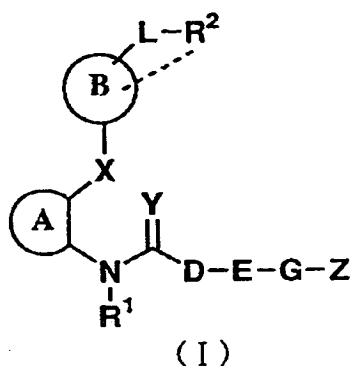
【書類名】要約書

【要約】

【課題】ソマトスタチン受容体作動作用を有する新規芳香族アミン誘導体の提供。

【解決手段】一般式

【化1】



[式中、A環は置換基を有していてもよい芳香環を、B環は置換基を有していてもよい環状炭化水素を、Zは水素原子または置換基を有していてもよい環状基を、R<sup>1</sup>は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基またはアシル基を、R<sup>2</sup>は置換されていてもよいアミノ基を、Dは結合手または2価の基を、Eは結合手、-CO-, -CON(R<sup>a</sup>)-, COO-, -N(R<sup>a</sup>)CON(R<sup>b</sup>)-, -N(R<sup>a</sup>)COO-, -N(R<sup>a</sup>)SO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>a</sup>)-, -O-, -S-, -SO-または-SO<sub>2</sub>-(R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>は独立して水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す)を、Gは結合手または2価の基を、Lは結合手または2価の基を、Xは酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子、置換基を有していてもよい窒素原子または置換基を有していてもよい2価の炭化水素基を、Yは2個の水素原子、酸素原子または硫黄原子をそれぞれ示し、……はR<sup>2</sup>とB環上の原子とで環を形成していてもよいことを示す。]で表される化合物またはその塩は優れたソマトスタチン受容体作動作用を有し、糖尿病合併症等の予防治療剤として使用できる。

【選択図】なし

【書類名】  
【訂正書類】

職権訂正データ  
特許願

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】

【識別番号】

000002934

【住所又は居所】

大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号

【氏名又は名称】

武田薬品工業株式会社

【代理人】

申請人

【識別番号】

100073955

【住所又は居所】

大阪府大阪市淀川区十三本町2丁目17番85号

武田薬品工業株式会社大阪工場内

【氏名又は名称】

朝日奈 忠夫

【選任した代理人】

【識別番号】

100110456

【住所又は居所】

大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目17番85号

武田薬品工業株式会社 大阪工場内

【氏名又は名称】

内山 務

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000002934]

1. 変更年月日 1992年 1月22日

[変更理由]

住所変更

住 所

大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号

氏 名

武田薬品工業株式会社